

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωσθήκη κινέζικου hamster. Η ετανερσέπτη είναι ένα διμερές μιας χημικτικής πρωτεΐνης προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης των όγκων με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1. Το συστατικό Fc αποτελείται από το δακτύλιο, τα τμήματα CH₂ και CH₃, αλλά όχι το τμήμα CH₁ της IgG1. Η ετανερσέπτη περιέχει 934 αμινοξέα και έχει τυπικό μοριακό βάρος περίπου 150 kilodaltons. Η ειδική δραστηριότητα της ετανερσέπτης είναι 1,7 x 10⁶ units/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).

Η κόνις είναι λευκή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (εκτός εάν αντενδείκνυται), αποδείχθηκε ανεπαρκής.

Το Enbrel μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Το Enbrel ενδείκνυται επίσης στη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Enbrel, χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της πολυαρθρίτιδας (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και της επεκταθείσας ολιγοαρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 2 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

Το Enbrel δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της ενεργούς και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Enbrel έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και μειώνει τον ρυθμό της εξέλιξης της περιφερικής αρθρικής προσβολής, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά σε ασθενείς με τύπο της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας της νόσου.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργούς αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και/ή τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες, που απέτυχαν να ανταποκριθούν ή έχουν αντένδειξη ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της φωτοθεραπείας με Ψωραλένιο σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου Α (PUVA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της χρόνιας σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, των οποίων η νόσος είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη από ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας Enbrel και η παρακολούθησή της πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, της κατά πλάκας ψωρίασης ή της παιδιατρικής κατά πλάκας ψωρίασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel, θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Το Enbrel είναι διαθέσιμο στις περιεκτικότητες των 10, 25 και 50 mg.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

25 mg Enbrel, χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως, αποτελούν τη συνιστώμενη δόση.

Εναλλακτικά, δόση 50 mg, χορηγούμενη μία φορά εβδομαδιαίως, έχει παρατηρηθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg Enbrel χορηγούμενη δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Για όλες τις ανωτέρω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται προσεκτικά σε έναν ασθενή, που δεν έχει ανταποκριθεί εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση Enbrel είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Εναλλακτικά, 50 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέχρι και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα, εάν είναι απαραίτητο, από μια δόση των 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί ύφεση, μέχρι και για 24 εβδομάδες. Συνεχιζόμενη θεραπεία παραπάνω των 24 εβδομάδων μπορεί να χρειασθεί για μερικούς ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες. Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Enbrel, η ίδια καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η δοσολογία και χορήγηση είναι όμοια με αυτή των ενηλίκων ηλικίας 18-64 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,4 mg/kg (έως το μέγιστο των 25 mg ανά δόση), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ως υποδόρια ένεση με ένα διάστημα 3-4 ημερών να μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων ή 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση μετά από 4 μήνες.

Η περιεκτικότητα των 10 mg του Enbrel μπορεί να κριθεί καταλληλότερη για χορήγηση σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία βάση δεδομένων ασθενών υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας παιδιών ηλικίας 2 έως 3 ετών είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, όταν λαμβάνουν υποδορίως δόση 0,8 mg/kg εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά, η χρήση του Enbrel δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες.

Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Enbrel, η ανωτέρω καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε γενικές γραμμές, δεν εφαρμόζεται η χρήση του Enbrel σε παιδιά κάτω των 6 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης κατά πλάκας.

Τρόπος χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με υποδόρια ένεση. Το Enbrel κόνις για ενέσιμο διάλυμα πρέπει να ανασυσταθεί σε 1 ml διαλύτη πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πλήρεις οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ανασυσταμένου φιαλιδίου Enbrel δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σηψαιμία ή κίνδυνος σηψαιμίας.

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία Enbrel σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και εντοπισμένων λοιμώξεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Enbrel, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση είναι περίπου 70 ώρες (κυμαίνεται από 7 έως 300 ώρες).

Έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel σοβαρές λοιμώξεις, σηψαιμία, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, λιστερίωση και λεγιονέλλωση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονταν σε βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων). Σε μερικές περιπτώσεις, συγκεκριμένες μυκητιάσεις και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις δεν αναγνωρίστηκαν, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας και μερικές φορές το θάνατο. Στους ασθενείς που αξιολογούνται για λοιμώξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος του ασθενούς για σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. έκθεση σε ενδημικές μυκητιάσεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια καινούργια λοίμωξη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Enbrel πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις δεν έχει αξιολογηθεί. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν τη χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, όπως ο προχωρημένος ή ο μη καλά ελεγχόμενος διαβήτης.

Φυματίωση

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Enbrel, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενεργούς φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Enbrel, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό και μη ενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής

θεραπείας. Κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου και διαλογής θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, δηλ., δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργός φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Enbrel. Εάν διαγνωστεί μη ενεργός («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντι-φυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση του κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με Enbrel.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Enbrel πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) που είχαν λάβει ταυτόχρονα TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Αυτό περιλαμβάνει αναφορές επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που ήταν αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Enbrel. Οι ασθενείς που διαπιστώνονται θετικοί για HBV λοίμωξη, συνιστάται να συμβουλευτούν έναν γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Enbrel χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη HBV λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενεργούς HBV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετές εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών με HBV λοίμωξη με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν HBV λοίμωξη, η χορήγηση του Enbrel θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Επιδείνωση ηπατίτιδας C

Έχουν υπάρξει αναφορές επιδείνωσης της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Η χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας C θα πρέπει να γίνει με προσοχή.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίρρα

Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση Enbrel ως μονοθεραπεία. Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν συχνά αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του Enbrel. Στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί αγγειοοίδημα και κνίδωση. Σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί. Εάν συμβεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Υπάρχει η πιθανότητα για τους TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, να επηρεάσουν τις άμυνες του ασθενή κατά των λοιμώξεων και των κακοηθειών δεδομένου ότι ο

παράγοντας νέκρωσης των όγκων μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει τις κυτταρικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού. Σε μια μελέτη με 49 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία Enbrel, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής της καθυστερημένου-τύπου υπερευαισθησίας, πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών ή αλλαγές σε μέγεθος των δραστικών κυτταρικών πληθυσμών.

Δύο ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ανέπτυξαν ανεμευλογία και σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επακόλουθα. Ασθενείς με σημαντική έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς πρέπει να διακόψουν προσωρινά τη θεραπεία Enbrel και να εξετασθεί η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με Ανοσοσφαιρίνη του έρπητα Ζωστήρα/Ανεμευλογιάς.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν έχει αξιολογηθεί.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Συμπαγείς και αιμοποιητικές κακοήθειες (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος)

Έχουν ληφθεί αναφορές διαφόρων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του μαστού και του πνεύμονα και λέμφωμα) στην μετεγκριτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με TNF-ανταγωνιστές, που υπήρχε και ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν TNF-ανταγωνιστές, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν placebo ήταν μικρότερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, γεγονός το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου.

Με βάση την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων αιμοποιητικών ή συμπαγών κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν μία κακοήθεια.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ασθενείς (ηλικίας έως 22 ετών) οι οποίοι έλαβαν TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία κάτω των 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι μισές περιπτώσεις περίπου ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφάνισαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες τυπικά συσχετισμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για την ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν TNF-ανταγωνιστές.

Καρκίνος του δέρματος

Μελανωματικός και μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά με καρκίνωμα από κύτταρα Merkel σε ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περισσότερες περιπτώσεις NMSC παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εμβολιασμοί

Ζωντανά εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το Enbrel. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, 184 ασθενείς έλαβαν επίσης πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο την 4^η εβδομάδα. Σε αυτήν τη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν Enbrel κατάφεραν να εγείρουν, μέσω των β-κυττάρων, αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση στο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, αλλά οι τίτλοι στο σύνολό τους ήταν μετρίως χαμηλότεροι και λίγοι μόνο ασθενείς είχαν διπλάσια αύξηση στους τίτλους σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν Enbrel. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων

Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Σπάνια περιστατικά πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνια απλαστικής αναιμίας, μερικά από τα οποία είχαν θανατηφόρα κατάληξη, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δυσκρασιών αίματος, που λαμβάνουν Enbrel. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς τους/αυτοί που παρέχουν φροντίδα στους ασθενείς, θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά δυσκρασιών αίματος ή λοιμώξεων (π.χ. επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία, ωχρότητα) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Enbrel, θα πρέπει ν' απευθυνθούν αμέσως στον γιατρό τους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται επείγοντως, περιλαμβανομένης και μιας γενικής εξέτασης αίματος. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη δυσκρασίας αίματος, το Enbrel πρέπει να διακόπτεται.

Νευρολογικές διαταραχές

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για περιφερικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain- Barré, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας). Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν δείξει αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου. Όταν συνταγογραφείται το Enbrel σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ή σε άτομα που θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους καθώς και νευρολογική εκτίμηση.

Θεραπεία συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη δεν παρουσίασε απροσδόκητα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας του Enbrel όταν δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοιο με τα προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε μελέτες του Enbrel και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία. Οι μακροχρόνιες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού συνεχίζονται. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του Enbrel μακροχρονίως σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD).

Η χρήση του Enbrel σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία· η κλινική εμπειρία με αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Έχουν υπάρξει επίσης σπάνιες (< 0,1%) αναφορές νεοεμφανισθείσας ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΑ σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης του Enbrel στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διακόπηκαν νωρίς λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Παρόλο που δεν μπορούν να βγουν βέβαια συμπεράσματα, στοιχεία από μια από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή τάση προς επιδείνωση της ΣΚΑ σε όσους ασθενείς χορηγήθηκε Enbrel.

Ηπατίτιδα αλκοολική

Σε μία φάσης II, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 νοσηλεύομενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel ή με εικονικό φάρμακο για μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, το Enbrel δεν ήταν αποτελεσματικό και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά από 6 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Συνεπώς, το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία 89 ενήλικες ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία Enbrel, μέσης διάρκειας 25 μήνες, πέρα από την κλασική (που περιλαμβάνει κυκλοφωσφαιμίδη ή μεθοτρεξάτη με γλυκοκορτικοειδή) δεν κατέδειξε ότι το Enbrel αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για κοκκιωμάτωση Wegener. Η επίπτωση των μη-δερματικών κακοηθειών διαφόρων τύπων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel σε σύγκριση με την ελεγχόμενη ομάδα. Το Enbrel δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που θεραπεύονται για διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για διαβήτη, οδηγώντας στην ανάγκη για μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες Φάσης 3 για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς ηλικίας 65 και άνω που λάμβαναν Enbrel συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων και ειδικά αναφορικά στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εμβολιασμοί

Εάν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς συστήνεται να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας Enbrel (βλ. παράγραφο Εμβολιασμοί πιο πάνω).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ή ανακίνρα ως μονοθεραπεία (ιστορικά δεδομένα).

Επιπλέον, σε μια διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, οι ασθενείς που έλαβαν Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις (7%) και ουδετεροπενία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Enbrel (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίνρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος και επομένως, δε συνιστάται.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν τις καθιερωμένες δόσεις σουλφασαλαζίνης, στις οποίες προστέθηκε Enbrel, οι ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στον μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τις ομάδες που έλαβαν Enbrel ή σουλφασαλαζίνη ως μονοθεραπεία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή πριν χορηγήσουν θεραπεία συνδυασμού με σουλφασαλαζίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις όταν το Enbrel χορηγήθηκε με γλυκοκορτικοειδή, σαλικυλικά (εκτός σουλφασαλαζίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αναλγητικά ή μεθοτρεξάτη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες εμβολιασμού.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες με μεθοτρεξάτη, διγοξίνη ή βαρφαρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο λήψης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enbrel, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια κατά την ανάπτυξη και δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης στο έμβryo ή στο νεογνό αρουραίου εξαιτίας της ετανερσέπτης. Οι επιδράσεις της ετανερσέπτης στις εκβάσεις της κύησης έχουν διερευνηθεί σε δύο μελέτες παρατήρησης με κούρτες. Σε μία μελέτη παρατήρησης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών στις κυήσεις στις οποίες υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη (n=370) κατά το πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά με τις κυήσεις στις οποίες δεν υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη ή σε άλλους TNF-ανταγωνιστές (n=164) (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 2,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,0-5,5). Τα αναφερόμενα είδη σημαντικών γενετικών ανωμαλιών ήταν συμβατά με τα πιο κοινά αναφερόμενα είδη στον γενικό πληθυσμό και δεν αναγνωρίστηκε κάποιο ιδιαίτερο μοτίβο ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο βαθμό εμφάνισης αυτόματης αποβολής, τοκετού νεκρού εμβρύου ή ελασσόνων δυσμορφιών. Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης μητρών πολλών χωρών, η οποία συνέκρινε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης σε γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών της εγκυμοσύνης (n=425) σε σχέση με αυτές που εκτέθηκαν σε μη βιολογικά φάρμακα (n=3.497), δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών (αδρός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων

[odds ratio, OR] = 1,22, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,79-1,90, σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 0,96, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,58-1,60) μετά την προσαρμογή για τη χώρα, τη νόσο της μητέρας, τον αριθμό των προηγούμενων τοκετών, την ηλικία της μητέρας και το κάπνισμα στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Αυτή η μελέτη δεν κατέδειξε επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελασσόνων γενετικών ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού, τοκετού νεκρού εμβρύου ή λοιμώξεων κατά το πρώτο έτος της ζωής των βρεφών τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο.

Η ετανερσέπτη διαπερνά τον πλακούντα και έχει εντοπιστεί στον ορό βρεφών, τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστές, ωστόσο, τα βρέφη ενδέχεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η χορήγηση ζωντανών εμβολίων στα βρέφη για 16 εβδομάδες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Enbrel από τη μητέρα γενικά δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί απέκκριση της ετανερσέπτης στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, μετά από υποδόρια χορήγηση, η ετανερσέπτη απεκκρίθηκε στο γάλα και ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών αρουραίων. Επειδή οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το Enbrel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το βρέφος και το όφελος της συνέχισης της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα σχετικά με την περιγεννητική και μετά τη γέννηση τοξικότητα της ετανερσέπτης και για τις δράσεις της ετανερσέπτης στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (όπως πόνος, οίδημα, κνησμός, ερυθρότητα και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης), λοιμώξεις (όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και του δέρματος), αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμός και πυρετός.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί για το Enbrel. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το Enbrel, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου. Σοβαρές λοιμώξεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις εκθέσεις έχουν συμπεριληφθεί θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σήψη. Διάφορες κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, του δέρματος και των λεμφαδένων (λέμφωμα).

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνιες αναφορές απλαστικής αναιμίας. Γεγονότα κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης έχουν παρατηρηθεί σπάνια και πολύ σπάνια, αντίστοιχα, με τη χρήση του Enbrel. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ερυθρηματώδους λύκου, καταστάσεις σχετιζόμενες με λύκο και αγγειίτιδα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή λίστας

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει γίνει κατά σύστημα και σε κάθε σύστημα κατά συχνότητα (αριθμός ασθενών που παρουσίασαν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές $\geq 1/10$ | Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ | Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ | Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ | Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|--|---|---|---------------------------------|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (συμπεριλαμ- βάνονται λοίμωξη της άνωτερης αναπνευστικής οδού, βρογχίτιδα, κυστίτιδα, λοίμωξη του δέρματος)* | | Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβά- νονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, αρθρίτιδα βακτηριακή, σηψαιμία και παρασιτική λοίμωξη)* | Φυματίωση, ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβ άνονται διεισδυτικές μυκητιασικές, πρωτοζωικές, βακτηριακές, άτυπες μυκοβακτηρια κές, ιογενείς λοιμώξεις και Λεγιονέλλα)* | | Επανενεργο- ποίηση ηπατίτιδας Β, λίστέρια |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (συμπεριλαμβ άνονται κύστεις και πολύποδες) | | | Μη- μελανωματικός καρκίνος του δέρματος* (βλ. παράγραφο 4.4) | Κακόηθες μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4), λέμφωμα, λευχαιμία | | Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (βλ. παράγραφο 4.4) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | | Θρομβοπενία, αναιμία, Λευκοπενία, ουδετεροπενία | Πανκυτταροπε νία* | Απλαστική αναιμία* | Ιστικοκυττά- ρωση αιματοφαγο- κυτταρική (σύνδρομο ενεργοποίησ ης μακροφάγων) * |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|-----------------------|---|--|--|-------------------------------|---|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος | | Αλλεργικές αντιδράσει ς (βλ. Διαταραχέ ς του δέρματος και του υποδόριου ιστού), ανάπτυξη αυτοαντισ ωμάτων* | Αγγειίτιδα (περιλαμβανομέ νης της αγγειίτιδας θετικών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσμα τος των ουδετερόφιλων) | Σοβαρές αλλεργικές/αν αφυλακτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβ άνονται αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο ς), σαρκοείδωση | | Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσί τιδας |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | | | Απομυελινωτι κή δράση στο ΚΝΣ που να υποδεικνύει σκλήρυνση κατά πλάκας ή εντοπισμένη απομυελινωτικ ή δράση όπως η οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), εκδηλώσεις περιφερικής απομυελίνωση ς, συμπεριλαμβ νομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας, απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας και πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4), σπασμοί | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|-----------------------|---------------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| Οφθαλμικές διαταραχές | | | Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα | | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | | Επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4) | Πρωτοεμφανιζ όμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4) | | |
| Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | | | Διάμεση πνευμονοπάθει α (συμπεριλαμβ ανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης)* | | |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα* | Αυτοάνοση ηπατίτιδα* | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | Κνησμός, εξάνθημα | Αγγειοοίδημα, ψωρίαση (συμπεριλαμβα νομένης της πρωτοεμφανιζό μενης ή επιδεινωθείσας και φλυκταινώδους, πρωτίστως παλαμών και πελμάτων), κνίδωση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα | Σύνδρομο Stevens- Johnson, δερματική αγγειίτιδα (συμπεριλαμβ ανομένης της αγγειίτιδας υπερευαισθησί ας), πολύμορφο ερύθημα, λειχηνοειδείς αντιδράσεις | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικο ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | | Δερματικός ερυθηματώδης λύκος, υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθηματώδου ς λύκου | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|---|---------------------------------|--|---|-------------------------------|---|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμ- βάνονται αιμορραγία, εκχυμώσεις, ερύθημα, κνησμός, πόνος, οίδημα)* | Πυρεξία | | | | |

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες νεοπλασίες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Εκατόν είκοσι εννέα (129) νέες κακοήθειες διαφόρων τύπων παρατηρήθηκαν στους 4.114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel σε κλινικές μελέτες έως και περίπου 6 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών που τους χορηγήθηκε το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη. Οι επιπτώσεις και τα ποσοστά, που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοια με τα αναμενόμενα. Συνολικά αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε κλινικές μελέτες διάρκειας περίπου 2 ετών, στις οποίες συμμετείχαν 240 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel. Σε κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν για περισσότερο από 2 χρόνια με 351 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναφέρθηκαν 6 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Σε μία ομάδα 2.711 ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel σε διπλά-τυφλές και ανοιχτές κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 2,5 ετών, αναφέρθηκαν 30 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας και 43 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Σε μία ομάδα 7.416 ασθενών οι οποίοι έλαβαν Enbrel σε κλινικές μελέτες για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κατά πλάκας ψωρίαση, αναφέρθηκαν 18 περιπτώσεις λεμφώματος.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί διάφορες κακοήθειες νεοπλασίες (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με ρευματικές νόσους που έλαβαν Enbrel είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (36% έναντι 9%). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συνήθως συνέβησαν τον πρώτο μήνα. Η μέση διάρκεια ήταν περίπου 3 έως 5 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε θεραπεία στην πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης στις θεραπευτικές ομάδες του Enbrel και η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πήραν τοπικά σκευάσματα, όπως κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά από του στόματος. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αναμνηστικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης χαρακτηριζόμενες από δερματική αντίδραση στο πιο πρόσφατο σημείο της ένεσης και ταυτόχρονα εμφάνιση αντιδράσεων σε προγενέστερα σημεία της ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κατά κανόνα παροδικές και δεν επανεμφανίστηκαν με τη θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, περίπου 13,6% των ασθενών που τους χορηγήθηκε Enbrel είχαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έναντι του 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση του Enbrel, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (θανατηφόρες, απειλητικές για τη ζωή ή που απαιτούν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά). Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 6,3% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 μήνες. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν, απόστημα (σε διάφορα σημεία), βακτηριαμία, βρογχίτιδα, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, χολοκυστίτιδα, διάρροια, εκκολπωματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (ύποπτη), γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα-B, έρπητα ζωστήρα, έλκος κάτω άκρου, λοίμωξη στόματος, οστεομυελίτιδα, ωτίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονία, πνευμονοφυρίτιδα, σηψαιμία, σηπτική αρθρίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, μόλυνση του δέρματος, έλκος δέρματος, λοίμωξη του ουροποιητικού σωλήνα, αγγειίτιδα και μόλυνση τραύματος. Στην δύο χρόνων ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε Enbrel ως μονοθεραπεία, είτε μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία ή Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τα ποσοστά των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Ωστόσο, δεν αποκλείεται ότι ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη να συσχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά των λοιμώξεων.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά των λοιμώξεων ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για κατά πλάκας ψωρίαση σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για διάστημα μέχρι 24 εβδομάδες. Σοβαρές λοιμώξεις που συμπεριλάμβαναν κυτταρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, χολοκυστίτιδα, οστεομυελίτιδα, γαστρίτιδα, σκληροκοειδίτιδα, απονευρωσίτιδα (fasciitis) από Στρεπτόκοκκο, μυοσίτιδα, σηπτική καταπληξία, εκκολπωματίτιδα και απόστημα εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις διπλά-τυφλές και ανοιχτές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, 1 ασθενής ανέφερε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Enbrel αναφέρθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι παθογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν βακτήρια, μυκοβακτήρια (συμπεριλαμβανομένου αυτού της φυματίωσης), ιούς και μύκητες. Ορισμένες συνέβησαν εντός μερικών εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που είχαν υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό ενεργών ή χρόνιων λοιμώξεων) επιπρόσθετα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηψαιμία.

Ευκαιριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με το Enbrel έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών, παρασιτικών (συμπεριλαμβανομένων των πρωτοζωικών), ιογενών (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα), βακτηριακών (συμπεριλαμβανομένων των *Listeria* και *Legionella*) και άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν 0,09% για τα 15.402 άτομα που έλαβαν Enbrel. Η διορθωμένη για την έκθεση συχνότητα ήταν 0,06 συμβάματα ανά 100 ασθενο-έτη. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περίπου οι μισές από τις αναφορές περιπτώσεων ευκαιριακών λοιμώξεων παγκοσμίως ήταν διεισδυτικές μυκητιάσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διεισδυτικές μυκητιάσεις περιλάμβαναν *Candida Pneumocystis*, *Aspergillus* και *Histoplasma*. Οι διεισδυτικές μυκητιάσεις αντιπροσώπευαν περισσότερα από τα μισά θανατηφόρα περιστατικά στους ασθενείς που ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Η πλειοψηφία των αναφορών που είχαν θανατηφόρα έκβαση ήταν ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis*, μη καθοριζόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού ενήλικων ασθενών εξετάστηκαν για αυτοαντισώματα σε ποικίλες χρονικές στιγμές. Από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αξιολογήθηκαν για αντιπυρηνικά αντισώματα, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ($\geq 1:40$) ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel (11%) έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5%). Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ήταν επίσης υψηλότερο με την ραδιοανοσοποιητική μέθοδο (15% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με

4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και με τη μέθοδο *Crithidia luciliae* (3% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Enbrel και ανέπτυξαν αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα ήταν ομοίως αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Enbrel στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου δεν είναι γνωστή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για ασθενείς, μεταξύ των οποίων και αυτοί με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν αναπτύξει άλλα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθρηματώδους λύκου ή εξανθήματα συμβατά με υποξύ δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο, όπως προέκυψε από την κλινική εικόνα και τη βιοψία.

Πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας, κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,06% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,47% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία. Το 2% των ασθενών (3/139) εκδήλωσε ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1000/mm³). Ένας ασθενής με ουδετεροπενία εκδήλωσε κυτταρίτιδα, η οποία παρήλθε κατόπιν νοσηλείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,54% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν 4,18% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως συχνή).

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,02% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ήταν 0,24% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Εν γένει, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιας συχνότητας και τύπου με αυτές που εκδηλώθηκαν στους ενήλικες ασθενείς. Οι διαφορές έναντι των ενηλίκων και άλλες ειδικές παράμετροι παρουσιάζονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 2 έως 18 ετών ήταν εν γένει ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και παρόμοια με εκείνα που συνήθως συναντώνται σε εξωνοσοκομειακούς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλάμβαναν ανεμευλογία με σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επιπλοκές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κατάθλιψη/διαταραχή της προσωπικότητας, δερματικό έλκος, οισοφαγίτιδα/γαστρίτιδα, σηπτικό σοκ στρεπτόκοκκου τύπου A, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, λοίμωξη των μαλακών μορίων και μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος.

Σε μία μελέτη σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών, 43 εκ των 69 (62%) παιδιών εκδήλωσαν λοίμωξη ενώ λάμβαναν Enbrel κατά τη διάρκεια των 3 μηνών της μελέτης (ανοικτή, κατά το μέρος 1) και η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων ήταν παρόμοια στους 58 ασθενείς που συμπλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας στην παράταση του ανοιχτού μέρους. Το είδος και η αναλογία των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες με αυτές στις μελέτες του Enbrel σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην πλειοψηφία τους ήταν ήπιες. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους 69 ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel για 3 μήνες συγκριτικά με τους 349 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτές περιλάμβαναν πονοκέφαλο (19% των ασθενών, 1,7 συμβάντα ανά έτος-ασθενή), ναυτία (9%, 1,0 συμβάν ανά έτος-ασθενή), κοιλιακός πόνος (19%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή) και έμετος (13%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή).

Υπήρξαν 4 αναφορές συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων σε κλινικές μελέτες νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel, συμπεριλαμβανομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αναφορών ενδεικτικού θετικής επαναπρόκλησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Σε μία μελέτη 48 εβδομάδων, σε 211 παιδιά ηλικίας από 4-17 ετών με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρατηρήθηκε ανάγκη περιορισμού της δοσολογίας λόγω τοξικότητας. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που αξιολογήθηκε ήταν μία ενδοφλέβια δόση εφόδου 32 mg/m² ακολουθούμενη από υποδόριες δόσεις των 16 mg/m² που χορηγήθηκαν δύο φορές εβδομαδιαίως. Ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά λάθος έλαβε μόνος του 62 mg Enbrel υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό αντίδοτο στο Enbrel.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α), κωδικός ATC: L04AB01

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων είναι μία επικρατούσα κυτοκίνη στην φλεγμονώδη διαδικασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων έχει επίσης παρατηρηθεί στον αρθρικό υμένα και στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα καθώς και στον ορό και στον αρθρικό υμένα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στην κατά πλάκας ψωρίαση, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των Τ-κυττάρων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα. Η ετανερσέπτη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει τη βιολογική του δραστηριότητα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη είναι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνδέονται με δύο διακεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων: τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων 55- kilodalton (p55) και 75-kilodalton (p75). Και οι δύο υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων υπάρχουν φυσιολογικά στη μεμβράνη συνδεδεμένοι ή σε διαλυτή μορφή. Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων πιστεύεται ότι ρυθμίζουν τη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη υπάρχουν κυρίως ως ομοτριμερή, με την βιολογική τους δραστηριότητα να εξαρτάται από τη διασταυρούμενη σύνδεση με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι διμερείς διαλυτοί υποδοχείς, όπως η ετανερσέπτη, έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων έναντι των μονομερών υποδοχέων και θεωρούνται πιο ισχυροί ανταγωνιστικοί αναστολείς της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων συνδεδεμένοι με τους κυτταρικούς του υποδοχείς. Επιπλέον, η χρήση της περιοχής Fc μίας ανοσοσφαιρίνης ως στοιχείο σύντηξης στην κατασκευή του διμερούς υποδοχέα προσφέρει πιο μακρύ χρόνο ημιζωής στον ορό.

Μηχανισμός της δράσης

Μεγάλο μέρος της παθολογίας της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και της παθολογίας του δέρματος στην κατά πλάκας ψωρίαση γίνεται με τη μεσολάβηση των προ-φλεγμονωδών μορίων που συνδέονται σε ένα δίκτυο που ελέγχει ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της ετανερσέπτης πιστεύεται ότι είναι η ανταγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τις κυτταρικές αποκρίσεις που διενεργούνται μέσω του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και καθιστώντας τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων βιολογικά ανενεργό. Η ετανερσέπτη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τις βιολογικές αποκρίσεις που ελέγχονται από άλλα μεταγενέστερα μόρια (π.χ. κυτοκίνες, μόρια συγκόλλησης ή πρωτεΐνάσες) τα οποία επάγονται ή ρυθμίζονται από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει στοιχεία από τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση, τρεις μελέτες στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 234 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα αλλά όχι σε περισσότερα από τέσσερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Χορηγήθηκαν δόσεις Enbrel των 10 mg ή των 25 mg ή εικονικό φάρμακο υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 συνεχείς μήνες. Τα αποτελέσματα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης εκφράστηκαν σε ποσοστό βελτίωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

Οι ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία Enbrel στους 3 και 6 μήνες από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία εικονικού φαρμάκου (ACR 20: Enbrel 62%

και 59%, εικονικό φάρμακο 23% και 11% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα. ACR 50: Enbrel 41% και 40%, εικονικό φάρμακο 8% και 5% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα, $p < 0,01$ Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου, σε όλα τα χρονικά σημεία για την ανταπόκριση ACR 20 και για την ανταπόκριση ACR 50).

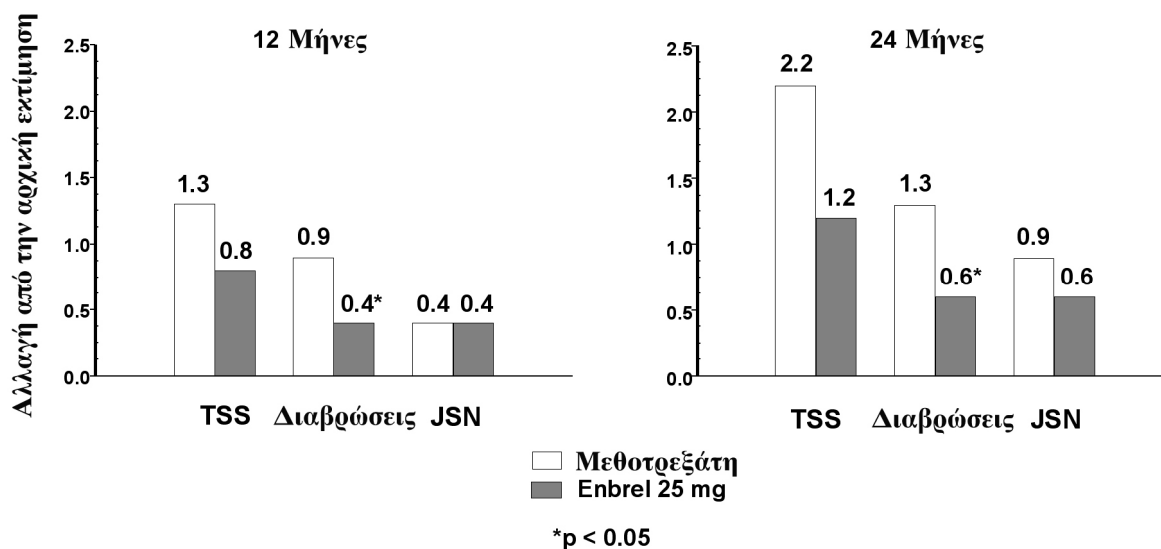
Περίπου το 15% των ατόμων που έλαβαν Enbrel πέτυχαν μία ανταπόκριση ACR 70 τον 3^ο και 6^ο μήνα συγκριτικά με μικρότερο του 5% των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Enbrel, κατά κανόνα οι κλινικές ανταποκρίσεις εμφανίστηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και σχεδόν πάντα συνέβαιναν στους 3 μήνες. Μία δόση ανταπόκρισης έδειξε: τα αποτελέσματα με 10 mg ήταν ενδιάμεσα μεταξύ εικονικού φαρμάκου και των 25 mg. Το Enbrel ήταν σημαντικά καλύτερο απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο σε όλες τις παραμέτρους των ACR κριτηρίων καθώς επίσης και σε άλλες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν περιλαμβάνονταν στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR, όπως η πρωινή ακαμψία. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, χορηγούνταν κάθε 3 μήνες ένα Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας, το οποίο περιλάμβανε ανικανότητα, ζωτικότητα, πνευματική υγεία, γενική κατάσταση της υγείας και κατάσταση της υγείας που σχετίζεται με την αρθρίτιδα. Όλα τα υποκεφάλαια του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν βελτιωμένα στους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με Enbrel συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου στους 3 και 6 μήνες.

Μετά τη διακοπή του Enbrel, κατά κανόνα τα συμπτώματα της αρθρίτιδας επανεμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα. Επανεναρξη της θεραπείας με Enbrel από διακοπές έως και 24 μήνες επέφερε τα ίδια μεγέθη ανταπόκρισης όπως και στους ασθενείς που ελάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων ανοιχτών μελετών. Σε ανοικτές μελέτες παρατεταμένης θεραπείας παρατηρήθηκαν συνεχείς και ανθεκτικές ανταποκρίσεις έως και για 10 έτη όταν οι ασθενείς λάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel συγκρίθηκε με αυτήν της μεθοτρεξάτης σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη με τυφλές ακτινογραφικές εκτιμήσεις ως βασικό κριτήριο, σε 632 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (< διάρκειας 3 ετών), οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Δόσεις των 10 ή 25 mg Enbrel χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι και 24 μήνες. Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης αυξάνονταν προοδευτικά από 7,5 mg την εβδομάδα μέχρι το ανώτερο 20 mg την εβδομάδα για τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της μελέτης και συνέχισαν μέχρι και 24 μήνες. Η κλινική βελτίωση συμπεριλαμβανομένης της έναρξης δράσης εντός 2 εβδομάδων με το Enbrel 25 mg ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στις 2 προηγούμενες μελέτες και διατηρήθηκε μέχρι και 24 μήνες. Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας, με μέσες τιμές HAQ που κυμαίνονταν από 1,4 έως 1,5. Η θεραπεία με το Enbrel των 25 mg είχε σαν αποτέλεσμα ουσιαστική βελτίωση στους 12 μήνες, με περίπου το 44% των ασθενών να καταφέρνει να έχει μια φυσιολογική τιμή HAQ (λιγότερο από 0,5). Αυτό το όφελος διατηρήθηκε και στον δεύτερο χρόνο αυτής της μελέτης.

Σε αυτήν την μελέτη, η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε σαν αλλαγή στην κλίμακα TSS και στις παραμέτρους της, την τιμή διάβρωσης και την τιμή στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN). Ακτινογραφίες χεριών/καρπών και ποδιών μελετήθηκαν στην αρχή και στους 6, 12 και 24 μήνες. Το Enbrel σε δόση 10 mg είχε σταθερά λιγότερο αποτέλεσμα στη δομική βλάβη συγκριτικά με τη δόση των 25 mg. Το Enbrel των 25 mg ήταν σημαντικά ανώτερο της μεθοτρεξάτης στις τιμές διάβρωσης τόσο στους 12 όσο και στους 24 μήνες. Οι διαφορές σε TSS και JSN δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ της μεθοτρεξάτης και του Enbrel 25 mg. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης σε Ασθενείς με ΡΑ Διάρκειας <3 Χρόνια



Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία (25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως), μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (7,5 έως 20 mg εβδομαδιαίως, μέση δόση 20 mg) και συνδυασμό Enbrel με μεθοτρεξάτη σε παράλληλη χορήγηση, συγκρίθηκαν σε 682 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 5 χρόνια) όπου είχαν λιγότερο από ικανοποιητική ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) εκτός της μεθοτρεξάτης.

Οι ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στα ACR 20, 50 και 70 και βελτιώσεις στις τιμές DAS και HAQ την 24^η και την 52^η εβδομάδα, σε σύγκριση με τους ασθενείς των ομάδων μονοθεραπείας (τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα). Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

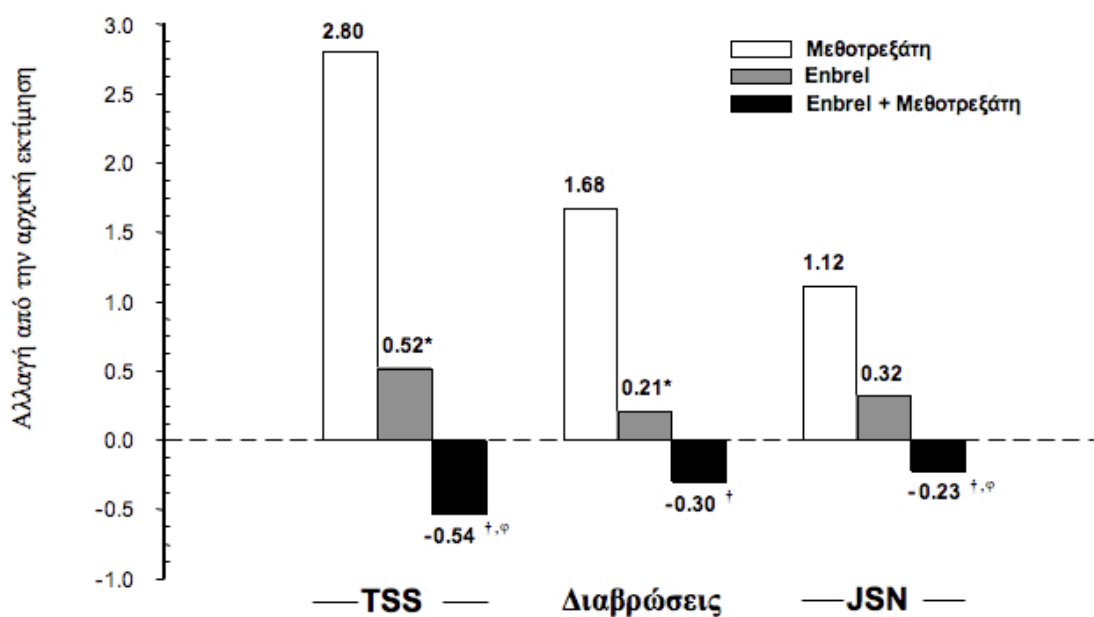
Αποτελέσματα Κλινικής Αποτελεσματικότητας στους 12 Μήνες: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες έως 20 Χρόνια

| Κριτήριο | Μεθοτρεξάτη (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Μεθοτρεξάτη (n = 231) |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Ανταπόκριση ACR^α | | | |
| 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 | | | |
| Τιμές αρχικής εκτίμησης ^β | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Τιμές 52 ^η εβδομάδα ^β | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Υφεση ^γ | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Αρχική εκτίμηση | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52 ^η εβδομάδα | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

α: Ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 12 μήνες στη μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.
β: Οι μέσες τιμές DAS.
γ: Η ύφεση ορίζεται ως DAS <1,6
Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: † = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Η ακτινολογική εξέλιξη στους 12 μήνες ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα του Enbrel από ότι στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο συνδυασμός ήταν σημαντικά καλύτερος σε σύγκριση με τις δυο μονοθεραπείες στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με ΡΑ Διάρκειας από 6 Μήνες Έως 20 Χρόνια (Αποτελέσματα 12 Μηνών)



Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: * = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel έναντι μεθοτρεξάτη, † = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες. Παρομοίως, σημαντικά πλεονεκτήματα για μονοθεραπεία με Enbrel συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 24 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με Enbrel και την ομάδα μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (62%, 50% και 36% αντίστοιχα, $p < 0,05$). Η διαφορά μεταξύ Enbrel χορηγούμενο μόνο του και της μεθοτρεξάτης χορηγούμενης μόνη της ήταν επίσης σημαντική ($p < 0,05$). Μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας στη μελέτη, τα αντίστοιχα ποσοστά ασθενών που δεν παρουσίασαν πρόοδο στη νόσο ήταν 78% στην θεραπεία συνδυασμού Enbrel και μεθοτρεξάτης, 70% στην μονοθεραπεία με Enbrel και 61% στην μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο δόσεις των 25 mg υποδόρια ενέσιμα) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 420 ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτήν την μελέτη, 53 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 214 ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως και 153 ασθενείς έλαβαν 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως. Τα προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας και των δύο θεραπευτικών δόσεων Enbrel ήταν συγκρίσιμα την 8^η εβδομάδα όσον αφορά την επίδρασή τους, στα σημεία και στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα δεδομένα της 16^{ης} εβδομάδας δεν έδειξαν συγκρισιμότητα (μη-κατωτερότητα) μεταξύ των δύο θεραπευτικών δοσολογικών σχημάτων.

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 205 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών και είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 αρθρώσεις με οίδημα και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις) σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες μορφές: (1) περιφερική μεσοφαλαγγική (DIP)

συμμετοχή, (2) πολυαρθρική αρθρίτιδα (απουσία ρευματοειδών οζιδίων και παρουσία ψωρίασης), (3) βαριά παραμορφωτική πολυαρθρική αρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans) (4) μη συμμετρική ψωριασική αρθρίτιδα ή (5) αγκύλωση προσομοιάζουσα με σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς είχαν επίσης κατά πλάκας ψωρίαση με βλάβη διαμέτρου ≥ 2 cm, που τους καθιστούσε κατάλληλους για εισαγωγή. Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως ακολουθήσει θεραπεία με ΜΣΑΦ (86%), DMARD (80%) και κορτικοστεροειδή (24%). Οι ασθενείς που επί του παρόντος ακολουθούν αγωγή με μεθοτρεξάτη (σταθερή για ≥ 2 μήνες) θα μπορούσαν να συνεχίσουν με σταθερή δόση ≤ 25 mg/εβδομάδα μεθοτρεξάτης. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες. Στο τέλος της διπλά-τυφλής μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν μέρος σε μια μακράς διάρκειας ανοιχτή μελέτη επέκτασης για συνολική διάρκεια μέχρι 2 ετών.

Οι κλινικές ανταποκρίσεις εκφράστηκαν ως ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη η ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 και ποσοστά με βελτίωση των Κριτηρίων Ανταπόκρισης στην Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsARC). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Ανταπόκριση των Ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα σε μία
Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο**

| Ανταπόκριση στην Ψωριασική Αρθρίτιδα | Ποσοστό ασθενών | |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Εικονικό φάρμακο n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Μήνας 3 | 15 | 59 ^β |
| Μήνας 6 | 13 | 50 ^β |
| ACR 50 | | |
| Μήνας 3 | 4 | 38 ^β |
| Μήνας 6 | 4 | 37 ^β |
| ACR 70 | | |
| Μήνας 3 | 0 | 11 ^β |
| Μήνας 6 | 1 | 9 ^γ |
| PsARC | | |
| Μήνας 3 | 31 | 72 ^β |
| Μήνας 6 | 23 | 70 ^β |

a: 25 mg Enbrel υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα

β: $p < 0,001$, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

γ: $p < 0,01$, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά τη στιγμή της πρώτης επίσκεψης (4 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Το Enbrel υπερέιχε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου ($p < 0,001$) και η ανταπόκριση ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα εκτιμήθηκε σε κάθε χρονική στιγμή χρησιμοποιώντας το δείκτη μειωμένης ικανότητας της HAQ. Η βαθμολογία στο δείκτη ανικανότητας βελτιώθηκε αισθητά σε όλα τα χρονικά σημεία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε Enbrel, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

Οι ακτινολογικές αλλαγές αξιολογήθηκαν στην μελέτη ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών λήφθηκαν στη αρχή και τους μήνες 6, 12 και 24. Το τροποποιημένο TSS στους 12 μήνες παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 12 μήνες ήταν υψηλότερο στις ομάδες του Enbrel συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (73% εναντίον 47%, αντίστοιχα, $p \leq$

0,001). Η επίδραση Enbrel στην ακτινολογική εξέλιξη διατηρήθηκε στους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Η επιβράδυνση της περιφερικής αρθρικής προσβολής παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων.

Μέση (SE) Ετησιοποιημένη Μεταβολή από την Αρχική Αξιολόγηση κατά Total Sharp Score

| Χρόνος Μήνας 12 | Εικονικό Φάρμακο (n=104) | Ετανερσέπτη (n=101) |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^α |

SE = τυπικό σφάλμα

α. p = 0,0001

Η θεραπεία με Enbrel οδήγησε στη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου και αυτό το όφελος διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης έκθεσης μέχρι 2 έτη.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ψωριασικές αρθροπάθειες που προσομοιάζουν με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans), λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

Καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα χρησιμοποιώντας 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως ως δοσολογικό σχήμα. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος μία φορά εβδομαδιαίως σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών βασίστηκε σε στοιχεία της μελέτης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ενήλικες ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα εκτιμήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, μελέτες συγκρίνοντας 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως, με εικονικό φάρμακο. Ένα σύνολο από 401 ασθενείς εντάχθηκαν, από τους οποίους οι 203 ασθενείς έλαβαν θεραπεία Enbrel. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες (n=277) περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ορίστηκε στην κλίμακα οπτικής αναλογίας (VAS) με βαθμολογία ≥ 30 για τη μέση διάρκεια και έντασης της πρωινής δυσκαμψίας καθώς και με βαθμολογία VAS ≥ 30 για τουλάχιστον 2 από τις 3 ακόλουθες παραμέτρους: σφαιρική αξιολόγηση από τον ασθενή, μέση τιμή βαθμολογίας VAS για νυκτερινό οσφυϊκό πόνο και σύνολο οσφυϊκού πόνου, καθώς και ο μέσος όρος 10 ερωτήσεων του λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (BASFI). Ασθενείς που λάμβαναν DMARDs, ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή μπορούσαν να συνεχίσουν να τα λαμβάνουν σε σταθερές δόσεις. Ασθενείς με πλήρη αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δυο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες σε 138 ασθενείς.

Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 20) ήταν $\geq 20\%$ βελτίωση σε τουλάχιστον 3 από τις 4 παραμέτρους των κριτηρίων ανταπόκρισης για την αξιολόγηση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ASAS) (σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς, οσφυϊκός πόνος, BASFI και φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ανταπόκρισης στις ASAS 50 και 70 με μια βελτίωση 50% ή 70%, αντίστοιχα. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με το Enbrel είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ASAS 20, ASAS 50 και ASAS 70 ήδη σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

| Ανταποκρίσεις των Ασθενών με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα σε μία Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο | | |
|---|-----------------------------|-------------------|
| | Ποσοστό ασθενών | |
| Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα Ανταπόκριση | Εικονικό φάρμακο N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 εβδομάδες | 22 | 46 ^α |
| 3 μήνες | 27 | 60 ^α |
| 6 μήνες | 23 | 58 ^α |
| ASAS 50 | | |
| 2 εβδομάδες | 7 | 24 ^α |
| 3 μήνες | 13 | 45 ^α |
| 6 μήνες | 10 | 42 ^α |
| ASAS 70 | | |
| 2 εβδομάδες | 2 | 12 ^β |
| 3 μήνες | 7 | 29 ^β |
| 6 μήνες | 5 | 28 ^β |
| α: p< 0,001, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |
| β: p=0,002, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |

Από τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά την πρώτη επίσκεψη (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια ανεξάρτητα αν οι ασθενείς ελάμβαναν συνοδό αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στις 2 μικρότερες μελέτες της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Σε μία τέταρτη μελέτη, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο υποδόριες ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως έναντι 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 356 ασθενών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Το προφίλ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος των 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως και των 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ήταν παρόμοιο.

Ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα (Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 215 ενήλικες ασθενείς (τροποποιημένος πληθυσμός πρόθεσης για θεραπεία) με ενεργό Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ (ηλικίας 18 έως 49 ετών), οριζόμενοι ως οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κατηγοριοποίησης της ASAS αναφορικά με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, αλλά δεν πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια κατά New York για την ΑΣ. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερα ΜΣΑΦ. Κατά την διπλά τυφλή περίοδο, οι ασθενείς ελάμβαναν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 40) ήταν η κατά 40% βελτίωση σε τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις παραμέτρους κατά ASAS και η απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοικτή περίοδο, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως για έως και 92 επιπλέον εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν σαρώσεις MRI της ιερολαγόνιας άρθρωσης και της σπονδυλικής στήλης προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της φλεγμονής κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά την εβδομάδα 12 και 104.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με Enbrel οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κριτήρια ASAS 40, ASAS 20 και ASAS 5/6. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με το κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS και το κριτήριο BASDAI 50. Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 12 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Ανταπόκριση αποτελεσματικότητας σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τα καταληκτικά σημεία

| Διπλά τυφλές κλινικές ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 12 | Εικονικό φάρμακο N=106 έως 109* | Enbrel N=103 έως 105* |
|---|------------------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^β |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^γ |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^α |
| Κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS | 11,9 | 24,8 ^γ |
| Κριτήριο BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^β |

* Ορισμένοι ασθενείς δεν παρείχαν πλήρη δεδομένα για κάθε καταληκτικό σημείο

**ASAS= Διεθνής Εταιρεία για την Αξιολόγηση της Σπονδυλαρθρίτιδας (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Δείκτης Bath δραστηριότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

α: p<0,001, β: <0,01 και γ: <0,05, αντίστοιχα μεταξύ του Enbrel και του εικονικού φαρμάκου

Την εβδομάδα 12, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία κατά SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για την ιερολαγόνια άρθρωση, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI για τους ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση ήταν 3,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel (n=95) έναντι 0,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο (n=105) (p<0,001). Την εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη βαθμολογία κατά SPARCC, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI, ήταν, για όλα τα άτομα που τους χορηγήθηκε Enbrel, 4,64 για την ιερολαγόνια άρθρωση (n=153) και 1,40 για τη σπονδυλική στήλη (n=154).

Το Enbrel έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία αξιολογήσεις ποιότητας ζωής και σωματικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων του Λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου Συνολικής κατάστασης της υγείας EuroQol 5D και της βαθμολογίας επιμέρους κλίμακας σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36.

Η κλινική ανταπόκριση μεταξύ των ασθενών με Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel ήταν εμφανής κατά το χρόνο πραγματοποίησης της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε για 2 έτη θεραπείας. Οι βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και τη φυσική λειτουργία διατηρήθηκαν επίσης για 2 έτη θεραπείας. Τα δεδομένα των 2 ετών δεν αποκάλυψαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια. Την εβδομάδα 104, 8 ασθενείς είχαν εξέλξη στην απλή ακτινογραφία σε αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, ενδεικτικό της αξονικής σπονδυλαρθροπάθειας.

Ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Το Enbrel συνιστάται για χρήση σε ασθενείς όπως ορίζεται στην παράγραφο 4.1. Οι ασθενείς του συγκεκριμένου πληθυσμού που «απέτυχαν να ανταποκριθούν» καθορίζονται από μη επαρκή ανταπόκριση (PASI <50 ή PGA λιγότερο από καλό) ή επιδείνωση της ασθένειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι οποίοι έπαιρναν επαρκή δοσολογία για ικανοποιητικά μεγάλο διάστημα για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση με τουλάχιστον κάθε μία από τις τρεις σημαντικότερες διαθέσιμες συστηματικές θεραπείες.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel έναντι άλλων συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (που ανταποκρίνονται σε άλλες συστηματικές θεραπείες) δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες όπου συγκρίνουν απευθείας το Enbrel με άλλες συστηματικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κύριο κριτήριο της αποτελεσματικότητας και των τεσσάρων μελετών ήταν η αναλογία των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα που πέτυχαν

βαθμολογία PASI 75 (δηλ., τουλάχιστον 75% βελτίωση στην αρχική τιμή της PASI) στις 12 εβδομάδες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ενεργό αλλά κλινικά σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση σε $\geq 10\%$ της περιοχής επιφάνειας του σώματος των ασθενών ηλικίας ≥ 18 χρονών. Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να τους χορηγηθεί δόση 25 mg Enbrel (n=57) ή εικονικό φάρμακο (n=55) δύο φορές εβδομαδιαίως για 24 εβδομάδες.

Στη δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκαν 652 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση όπου χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ένταξης με την πρώτη μελέτη, με την προσθήκη ελάχιστης βαθμολογίας PASI=10 στη δοκιμασία διαλογής. Το Enbrel χορηγήθηκε σε δόσεις των 25 mg μία φορά εβδομαδιαίως, 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικούς μήνες. Κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της διπλά-τυφλής θεραπευτικής περιόδου, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή μια από τις ανωτέρω τρεις δόσεις Enbrel. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ξεκίνησαν τυφλή θεραπεία με Enbrel (25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως) οι ασθενείς στις ενεργείς θεραπευτικές ομάδες συνέχισαν στην 24^η εβδομάδα τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά.

Στη τρίτη μελέτη εκτιμήθηκαν 583 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης στη μελέτη με την δεύτερη μελέτη. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 25 mg ή 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο δύο φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 25 mg Enbrel σε ανοικτή μελέτη δύο φορές εβδομαδιαίως για επιπλέον 24 εβδομάδες.

Στην τέταρτη μελέτη αξιολογήθηκαν 142 ασθενείς και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με την δεύτερη και την τρίτη μελέτη. Οι ασθενείς σε αυτή την μελέτη έλαβαν δόση 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο μία φορά εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες και μετά όλοι οι ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel σε ανοικτή φάση μία φορά εβδομαδιαίως για επιπλέον 12 εβδομάδες.

Στη πρώτη μελέτη, η θεραπευτική ομάδα του Enbrel είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 ανταπόκριση στην 12^η εβδομάδα (30%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) (p<0,0001). Στις 24 εβδομάδες, το 56% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel πέτυχαν PASI 75 συγκριτικά με το 5% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα βασικά αποτελέσματα της δεύτερης, τρίτης και τέταρτης μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανταποκρίσεις Ασθενών με Ψωρίαση στην Δεύτερη, Τρίτη και Τέταρτη Μελέτη

| | Δεύτερη Μελέτη | | | | Τρίτη Μελέτη | | | Τέταρτη Μελέτη | | | |
|--|--|--------------------------------|---|------------------------------------|---|--|--------------------------------|--------------------------------|---|--|----|
| | Εικονικό φάρμακο n = 166 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- | | | | Εικονικό φάρμακο n = 193 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- | | Εικονικό φάρμακο n = 46 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- | |
| 25 mg BIW | | 50 mg BIW | 25 mg BIW | 50 mg BIW | 25 mg BIW | | 50 mg BIW | 50 mg QW | | 50 mg QW | |
| Ανταπόκριση (%) | | n = 162 12 ^η εβδ | n = 162 24 ^η εβδ ^a | n = 16 4 12 ^η εβδ | n = 164 24 ^η εβδ ^a | n = 193 12 ^η εβδ | n = 196 12 ^η εβδ | n = 196 12 ^η εβδ | n = 46 12 ^η εβδ | n = 90 24 ^η εβδ ^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 , εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

* $p \leq 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου

α. Στην δεύτερη και τέταρτη μελέτη καμία στατιστική σύγκριση δεν έγινε στο εικονικό φάρμακο στην 24^η εβδομάδα, επειδή η αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου άρχισε να λαμβάνει το Enbrel 25 mg BIW ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως από την 13^η εβδομάδα έως την 24^η εβδομάδα.

β. Dermatologist Static Global Assessment. Εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών ορισμένο ως 0 ή 1 σε κλίμακα 0 έως 5.

Μεταξύ των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel, σημαντικές ανταποκρίσεις σχετικά με το εικονικό φάρμακο ήταν προφανείς κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδων) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας.

Η δεύτερη μελέτη είχε επίσης μια περίοδο διακοπής του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση στο δείκτη PASI στην 24^η εβδομάδα διέκοψαν τη θεραπεία. Μελετήθηκαν οι ασθενείς κατά την περίοδο που δεν λάμβαναν θεραπεία για την επανεμφάνιση (PASI \geq 150% της αρχικής τιμής) και για το χρόνο υποτροπής (ορίζεται ως απώλεια τουλάχιστον της μισής από τη βελτίωση που επιτυγχάνθηκε μεταξύ της αρχικής τιμής και της 24^{ης} εβδομάδας). Κατά την περίοδο διακοπής του φαρμάκου, τα συμπτώματα της ψωρίασης επανήλθαν βαθμιαία με διάμεση τιμή χρόνου για την υποτροπή της νόσου 3 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή έξαρσης της νόσου όπως και δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ψωρίαση. Υπήρξαν κάποια στοιχεία για να υποστηριχθεί όφελος επαναλαμβανόμενης θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία.

Στην τρίτη μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών (77%) που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως και μείωσαν τη δόση Enbrel την 12^η εβδομάδα σε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως διατήρησαν την PASI 75 ανταπόκρισή τους έως την 36^η εβδομάδα. Για τους ασθενείς που έλαβαν 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως σε όλη τη μελέτη, η ανταπόκριση PASI 75 συνέχισε να βελτιώνεται μεταξύ της 12^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας.

Στην τέταρτη μελέτη, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν Enbrel είχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 τη 12^η εβδομάδα (38%) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (2%) ($p < 0,0001$). Για ασθενείς που έλαβαν 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας συνέχισαν να βελτιώνονται με το 71% των ασθενών να πετυχαίνουν PASI 75 την 24^η εβδομάδα.

Σε μακράς διάρκειας (μέχρι 34 μήνες) ανοιχτές μελέτες όπου το Enbrel χορηγήθηκε χωρίς διακοπή, οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με μελέτες μικρότερης διάρκειας.

Μία ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών δεν έδειξε κανένα χαρακτηριστικό της αρχικής εκτίμησης της νόσου το οποίο θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς στην επιλογή του καταλληλότερου δοσολογικού σχήματος (διακοπτόμενου ή συνεχούς). Συνεπώς, η επιλογή της διακοπτόμενης ή συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να βασισθεί στην κρίση του γιατρού και τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Αντισώματα στο Enbrel

Αντισώματα στην ετανερσέπτη έχουν ανιχνευθεί στον ορό του αίματος μερικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ετανερσέπτη. Αυτά τα αντισώματα ήταν όλα μη εξουδετερωτικά και γενικότερα παροδικά. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με εγκεκριμένες δόσεις ετανερσέπτης σε κλινικές δοκιμές μέχρι και 12 μήνες, αθροιστικά, τα ποσοστά των αντισωμάτων αντί-ετανερσέπτης βρέθηκαν περίπου στο 6% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 7,5% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, 2% των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 7% των ασθενών με ψωρίαση, 9,7% ασθενών με παιδιατρική ψωρίαση και 4,8% των ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Η αναλογία των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα στην ετανερσέπτη σε δοκιμές μεγαλύτερης διάρκειας (μέχρι 3,5 έτη) αυξάνεται με το χρόνο, όπως αναμενόταν. Ωστόσο, λόγω της παροδικής φύσης τους, η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης ήταν γενικά μικρότερη από το 7% σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη για την ψωρίαση στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 96 εβδομάδες, η επίπτωση των αντισωμάτων που παρατηρήθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης έφτασε μέχρι 9% περίπου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μία μελέτη αποτελούμενη από δύο περιόδους σε 69 παιδιά με πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, που παρουσίαζαν μία ποικιλία των τύπων έναρξης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική έναρξη). Περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 4 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν ανοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς παρέμειναν σε μία σταθερή δόση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή/και πρεδνιζόνη (<0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg σαν ανώτατη δοσολογία). Στην πρώτη περίοδο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 0,4 mg/kg (μέγιστο 25 mg ανά δόση) Enbrel υποδορίως 2 φορές εβδομαδιαίως. Στη δεύτερη περίοδο, οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση την 90^η ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στο Enbrel ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για τέσσερις μήνες και αξιολογήθηκαν για τυχόν έξαρση της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μετρήθηκε κατά ACR Pedi 30, που ορίζεται ως βελτίωση $\geq 30\%$ σε τουλάχιστον τρία από τα έξι και επιδείνωση $\geq 30\%$ σε όχι παραπάνω του ενός από τη βασική ομάδα των 6 κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, που περιλαμβάνει αριθμό ενεργών αρθρώσεων, περιορισμό της κίνησης, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή/κηδεμόνα ή τον γιατρό, αξιολόγηση της λειτουργικότητας και ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως μία επιδείνωση $\geq 30\%$ στα τρία από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτίωση $\geq 30\%$ σε όχι περισσότερα του ενός από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο ενεργές αρθρώσεις.

Στη πρώτη περίοδο της μελέτης, 51 από τους 69 (74%) ασθενείς εκδήλωσαν κλινική ανταπόκριση και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο. Στη δεύτερη περίοδο, 6 από τους 25 (24%) ασθενείς που διατηρήθηκαν στο Enbrel εμφάνισαν έξαρση της νόσου συγκριτικά με 20 από τους 26 (77%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,007$). Από την αρχή της δεύτερης περιόδου, ο μέσος χρόνος έως την έξαρση ήταν ≥ 116 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel και 28 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση στις 90 ημέρες και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, μερικοί από τους ασθενείς παρέμειναν στο Enbrel και συνέχισαν να βελτιώνονται από τον 3^ο έως τον 7^ο μήνα, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν βελτιώθηκαν.

Σε μία ανοικτή μελέτη, επέκτασης ασφάλειας, 58 παιδιατρικοί ασθενείς από την παραπάνω μελέτη (από την ηλικία των 4 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη) συνέχισαν να λαμβάνουν Enbrel για έως και 10 χρόνια. Τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκαν με την μακροχρόνια έκθεση.

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel ως μονοθεραπεία ($n=103$), του Enbrel μαζί με μεθοτρεξάτη ($n=294$) ή της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη ($n=197$) αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 3 ετών από μία βάση δεδομένων ασφάλειας που περιλάμβανε 594 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα 39 εκ των οποίων ήταν ηλικίας 2 έως 3 ετών. Συνολικά, λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (3,8 έναντι 2%) και οι λοιμώξεις που συσχετίστηκαν με τη χρήση της ετανερσέπτης ήταν περισσότερο σοβαρές.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, μίας ομάδας, 60 ασθενείς με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (15 ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών, 23 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών και 22 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών), 38

ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (12 έως 17 ετών) και 29 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (12 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με Enbrel στη δόση των 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενη εβδομαδιαίως επί 12 εβδομάδες. Σε κάθε υπότυπο της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η πλειοψηφία των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια ACR Pedi 30 και παρουσίασε κλινική βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως είναι ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η συνολική εκτίμηση του ιατρού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχιζόμενης θεραπείας με Enbrel στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής ή της μείωσης της συνιστώμενης δόσης του Enbrel μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 211 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (όπως ορίζεται από ένα δείκτη sPGA ≥ 3 σε $\geq 10\%$ του BSA και PASI ≥ 12). Οι υποψήφιοι ασθενείς είχαν ένα ιστορικό χορήγησης φωτοθεραπείας ή συστηματικής θεραπείας ή η νόσος τους ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε τοπική θεραπεία.

Οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Την 12^η εβδομάδα, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel είχαν θετικές αποκρίσεις αποτελεσματικότητας (π.χ. PASI 75) σε σχέση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα Παιδιατρικής κατά Πλάκας Ψωρίασης στις 12 Εβδομάδες

| | Enbrel 0,8 mg/kg μία φορά Εβδομαδιαίως (N = 106) | Εικονικό Φάρμακο (N = 105) |
|-----------------------------------|---|---|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “καθαρή” ή “ελάχιστη”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Σύντμηση: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου

Μετά την 12^η εβδομάδα της διπλά τυφλής θεραπείας, όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) μία φορά την εβδομάδα για 24 επιπλέον εβδομάδες. Οι αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της ανοιχτής θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης περιόδου διακοπής της θεραπείας, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (απώλεια της PASI 75 ανταπόκρισης) σε σύγκριση με ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel. Με συνεχιζόμενη θεραπεία, οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι και 48 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel 0,8 mg/kg (έως και 50 mg) άπαξ εβδομαδιαίως αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 2 ετών σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης που περιλάμβανε 181 παιδιατρικά άτομα με κατά πλάκας ψωρίαση, πέραν της μελέτης των 48 εβδομάδων που αναφέρεται παραπάνω. Η μακροχρόνια εμπειρία με το Enbrel ήταν γενικά συγκρίσιμη με την αρχική μελέτη των 48 εβδομάδων και δεν αποκάλυψε κανένα νέο δεδομένο ασφάλειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι τιμές Enbrel στον ορό προσδιορίστηκαν με μία μέθοδο Τεχνικής Ενζυμικού Ανοσοπροσροφητικού Προσδιορισμού (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), η οποία μπορεί να ανιχνεύει μεταβολίτες αντιδρώντες στην ELISA καθώς και το αρχικό συστατικό.

Απορρόφηση

Η ετανερσέπτη απορροφάται αργά από το σημείο της υποδόριας ένεσης, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση μίας απλής δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 76%. Με χορήγηση δύο δόσεων εβδομαδιαίως, αναμένεται ότι οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου διπλάσιες αυτών που παρατηρούνται μετά από απλές δόσεις. Μετά από μία απλή υποδόρια δόση Enbrel των 25 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν $1,65 \pm 0,66$ μg/ml και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν $235 \pm 96,6$ μg•hr/ml.

Το προφίλ της μέσης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ήταν C_{max} της τάξης των 2,4 mg/l έναντι 2,6 mg/l, C_{min} της τάξης των 1,2 mg/l έναντι 1,4 mg/l και μερικό AUC της τάξης των 297 mgh/l έναντι 316 mgh/l για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (n=21) έναντι των 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως (n=16), αντίστοιχα. Σε μια ανοιχτή, μίας δόσης, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπευτικών σκελών σε υγιείς εθελοντές, η ετανερσέπτη χορηγούμενη ως μία άπαξ δόση των 50 mg/ml βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τα AUCs της ετανερσέπτης σε σταθερή κατάσταση ήταν 466 μg x hr/ml και 474 μg x hr/ml για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (N=154) και για τα 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως (N=148), αντίστοιχα.

Κατανομή

Απαιτείται μία δισ-εκθετική καμπύλη για να περιγράψει την συγκέντρωση της ετανερσέπτης έναντι του χρόνου. Ο κεντρικός όγκος κατανομής της ετανερσέπτης είναι 7,6 l, ενώ ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 10,4 l.

Αποβολή

Η ετανερσέπτη αποβάλλεται αργά από το σώμα. Η ημιπερίοδος ζωής είναι μακρά, περίπου 70 ώρες. Η κάθαρση είναι περίπου 0,066 l/hr σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λίγο χαμηλότερη από την τιμή των 0,11 l/hr που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική του Enbrel σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση είναι παρόμοια.

Δεν υπάρχει προφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Γραμμικότητα

Η δοσολογική αναλογικότητα δεν αξιολογήθηκε τυπικά, αλλά δεν υπάρχει προφανής κορεσμός της κάθαρσης σε όλο το εύρος δοσολογιών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αν και υπάρχει αποβολή στα ούρα της ραδιενεργής ουσίας μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης ετανερσέπτης σε ασθενείς και εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας μελετήθηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση των συγκεντρώσεων της ετανερσέπτης στον ορό του γενικού πληθυσμού. Οι μετρήσεις της κάθαρσης και του όγκου σε ασθενείς ηλικίας 65 έως 87 ετών ήταν παρόμοιες των μετρήσεων σε ασθενείς νεώτερους των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Σε μία μελέτη Enbrel με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικής πορείας, σε 69 ασθενείς (ηλικίας 4 έως 17 ετών) χορηγήθηκαν 0,4 mg Enbrel/kg δύο φορές εβδομαδιαίως για τρεις μήνες. Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα πιο μικρά παιδιά (ηλικίας 4 ετών) είχαν ελαττωμένη κάθαρση (αυξημένη κάθαρση όταν γίνει προσαρμογή βάσει βάρους) συγκριτικά με τα πιο μεγάλα παιδιά (ηλικίας 12 ετών) και τους ενήλικες. Η χορήγηση ίδιας δοσολογίας συνεπάγεται ότι ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) θα έχουν επίπεδα ορού κοντά σε αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, τα νεώτερα παιδιά θα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 4-17 ετών) έλαβαν 0,8 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 50 mg ανά εβδομάδα) ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 48 εβδομάδες. Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκαν από 1,6 έως 2,1 mcg/ml στις εβδομάδες 12, 24 και 48. Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (που έλαβαν θεραπεία με 0,4 mg/kg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη δόση των 50 mg εβδομαδιαίως). Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση που ακολούθησαν αγωγή με 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες με Enbrel δεν υπήρξε ένδειξη δοσοπεριοριστικής τοξικότητας ή βλάβης των οργάνων στόχων. Το Enbrel θεωρήθηκε μη γενετοτοξικό από έναν αριθμό *in vitro* και *in vivo* μελετών. Μελέτες καρκινογένεσης και κλασσικές αξιολογήσεις της γονιμότητας και της τοξικότητας μετά τη γέννηση, δεν διεξήχθησαν με το Enbrel εξαιτίας της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα τρωκτικά.

Το Enbrel δεν προκάλεσε θάνατο ή εμφανή σημεία τοξικότητας σε ποντικούς ή αρουραίους μετά μια απλή υποδόρια δόση 2000 mg/kg ή μια απλή ενδοφλέβια δόση 1000 mg/kg. Το Enbrel δεν έδειξε δοσοπεριοριστική τοξικότητα ή τοξικότητα σε όργανα στόχους σε πιθήκους *cynomolgus* μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης (15 mg/kg) δύο φορές εβδομαδιαίως για 4 ή 26 συνεχείς εβδομάδες όπου επέφερε βάσει της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό που ήταν παραπάνω από 27 φορές υψηλότερες από αυτές που λήφθηκαν σε άτομα στη συνιστώμενη δόση των 25 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Μαννιτόλη (E421)

Σακχαρόζη

Τρομεταμόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Επειδή δεν διατίθενται μελέτες συμβατότητας, το προϊόν αυτό δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

Χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 6 ώρες σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C. Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος αποθήκευσης και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 6 ώρες σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C, εκτός αν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και εξακριβωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Το Enbrel μπορεί να φυλάσσεται σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από διαυγές γυαλί (4 ml, γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο πλαστικό πώμα.

Τα κουτιά περιέχουν 4 φιαλίδια Enbrel με 8 τολύπια με οινόπνευμα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Το Enbrel πρέπει να ανασυσταθεί με 1 ml ύδατος για ενέσιμα πριν τη χρήση και να χορηγηθεί με υποδόρια ένεση. Το Enbrel δεν περιέχει αντιβακτηριακό συντηρητικό και γι' αυτό, τα διαλύματα που προετοιμάζονται με ύδωρ για ενέσιμα πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν πιο σύντομα και εντός 6 ωρών μετά την ανασύσταση.

Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβόλους, νιφάδες ή σωματίδια. Κάποια ποσότητα λευκού αφρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο – αυτό είναι φυσιολογικό. Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν δεν διαλυθεί όλη η σκόνη στο φιαλίδιο μέσα σε 10 λεπτά. Αν είναι αυτή η περίπτωση, δοκιμάστε ξανά με άλλο φιαλίδιο.

Πλήρεις οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ανασυσταμένου φιαλιδίου Enbrel δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΙΑΣ ΕΝΕΣΗΣ ENBREL».

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Φεβρουαρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωσθήκη κινέζικου hamster. Η ετανερσέπτη είναι ένα διμερές μιας χμιαϊρικής πρωτεΐνης προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης των όγκων με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1. Το συστατικό Fc αποτελείται από το δακτύλιο, τα τμήματα CH₂ και CH₃, αλλά όχι το τμήμα CH₁ της IgG1. Η ετανερσέπτη περιέχει 934 αμινοξέα και έχει τυπικό μοριακό βάρος περίπου 150 kilodaltons. Η ειδική δραστηριότητα της ετανερσέπτης είναι 1,7 x 10⁶ units/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).

Η κόνις είναι λευκή. Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (εκτός εάν αντενδείκνυται), αποδείχθηκε ανεπαρκής.

Το Enbrel μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Το Enbrel ενδείκνυται επίσης στη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Enbrel, χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της πολυαρθρίτιδας (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και της επεκταθείσας ολιγοαρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 2 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

Το Enbrel δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της ενεργούς και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Enbrel έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και μειώνει τον ρυθμό της εξέλιξης της περιφερικής αρθρικής προσβολής, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά σε ασθενείς με τύπο της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας της νόσου.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργούς αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και/ή τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες, που απέτυχαν να ανταποκριθούν ή έχουν αντένδειξη ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της φωτοθεραπείας με Ψωραλένιο σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου Α (PUVA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της χρόνιας σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, των οποίων η νόσος είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη από ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας Enbrel και η παρακολούθησή της πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, της κατά πλάκας ψωρίασης ή της παιδιατρικής κατά πλάκας ψωρίασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel, θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Το Enbrel είναι διαθέσιμο στις περιεκτικότητες των 10, 25 και 50 mg.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

25 mg Enbrel, χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως, αποτελούν τη συνιστώμενη δόση.

Εναλλακτικά, δόση 50 mg, χορηγούμενη μία φορά εβδομαδιαίως, έχει παρατηρηθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg Enbrel χορηγούμενη δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Για όλες τις ανωτέρω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται προσεκτικά σε έναν ασθενή, που δεν έχει ανταποκριθεί εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση Enbrel είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Εναλλακτικά, 50 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέχρι και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα, εάν είναι απαραίτητο, από μια δόση των 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί ύφεση, μέχρι και για 24 εβδομάδες. Συνεχιζόμενη θεραπεία παραπάνω των 24 εβδομάδων μπορεί να χρειασθεί για μερικούς ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες. Εάν χρειαστεί επανάλληψη της θεραπείας με Enbrel, η ίδια καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η δοσολογία και χορήγηση είναι όμοια με αυτή των ενηλίκων ηλικίας 18-64 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,4 mg/kg (έως το μέγιστο των 25 mg ανά δόση), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ως υποδόρια ένεση με ένα διάστημα 3-4 ημερών να μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων ή 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση μετά από 4 μήνες.

Η περιεκτικότητα των 10 mg του Enbrel μπορεί να κριθεί καταλληλότερη για χορήγηση σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία βάση δεδομένων ασθενών υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας παιδιών ηλικίας 2 έως 3 ετών είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, όταν λαμβάνουν υποδοριώς δόση 0,8 mg/kg εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά, η χρήση του Enbrel δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες.

Εάν χρειαστεί επανάλληψη της θεραπείας με Enbrel, η ανωτέρω καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε γενικές γραμμές, δεν εφαρμόζεται η χρήση του Enbrel σε παιδιά κάτω των 6 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης κατά πλάκας.

Τρόπος χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με υποδόρια ένεση. Το Enbrel κόνις για ενέσιμο διάλυμα πρέπει να ανασυσταθεί σε 1 ml διαλύτη πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πλήρεις οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ανασυσταμένου φιαλιδίου Enbrel δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σηψαιμία ή κίνδυνος σηψαιμίας.

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία Enbrel σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και εντοπισμένων λοιμώξεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Enbrel, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση είναι περίπου 70 ώρες (κυμαίνεται από 7 έως 300 ώρες).

Έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel σοβαρές λοιμώξεις, σηψαιμία, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, λιστερίωση και λεγιονέλλωση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονταν σε βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων). Σε μερικές περιπτώσεις, συγκεκριμένες μυκητιάσεις και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις δεν αναγνωρίστηκαν, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας και μερικές φορές το θάνατο. Στους ασθενείς που αξιολογούνται για λοιμώξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος του ασθενούς για σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. έκθεση σε ενδημικές μυκητιάσεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια καινούργια λοίμωξη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Enbrel πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις δεν έχει αξιολογηθεί. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν τη χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, όπως ο προχωρημένος ή ο μη καλά ελεγχόμενος διαβήτης.

Φυματίωση

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Enbrel, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενεργούς φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Enbrel, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό και μη ενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής

θεραπείας. Κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου και διαλογής θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, δηλ., δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργός φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Enbrel. Εάν διαγνωστεί μη ενεργός («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντι-φυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση του κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με Enbrel.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Enbrel πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) που είχαν λάβει ταυτόχρονα TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Αυτό περιλαμβάνει αναφορές επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που ήταν αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Enbrel. Οι ασθενείς που διαπιστώνονται θετικοί για HBV λοίμωξη, συνιστάται να συμβουλευτούνται έναν γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Enbrel χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη HBV λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενεργούς HBV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετές εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών με HBV λοίμωξη με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν HBV λοίμωξη, η χορήγηση του Enbrel θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Επιδείνωση ηπατίτιδας C

Έχουν υπάρξει αναφορές επιδείνωσης της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Η χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας C θα πρέπει να γίνει με προσοχή.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίρρα

Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση Enbrel ως μονοθεραπεία. Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν συχνά αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του Enbrel. Στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί αγγειοοίδημα και κνίδωση. Σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί. Εάν συμβεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Υπάρχει η πιθανότητα για τους TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, να επηρεάσουν τις άμυνες του ασθενή κατά των λοιμώξεων και των κακοηθειών δεδομένου ότι ο

παράγοντας νέκρωσης των όγκων μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει τις κυτταρικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού. Σε μια μελέτη με 49 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία Enbrel, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής της καθυστερημένου-τύπου υπερευαισθησίας, πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών ή αλλαγές σε μέγεθος των δραστικών κυτταρικών πληθυσμών.

Δύο ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ανέπτυξαν ανεμευλογία και σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επακόλουθα. Ασθενείς με σημαντική έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς πρέπει να διακόψουν προσωρινά τη θεραπεία Enbrel και να εξετασθεί η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με Ανοσοσφαιρίνη του έρπητα Ζωστήρα/Ανεμευλογιάς.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν έχει αξιολογηθεί.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Συμπαγείς και αιμοποιητικές κακοήθειες (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος)

Έχουν ληφθεί αναφορές διαφόρων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του μαστού και του πνεύμονα και λέμφωμα) στην μετεγκριτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με TNF-ανταγωνιστές, που υπήρχε και ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν TNF-ανταγωνιστές, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν placebo ήταν μικρότερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, γεγονός το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου.

Με βάση την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων αιμοποιητικών ή συμπαγών κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν μία κακοήθεια.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ασθενείς (ηλικίας έως 22 ετών) οι οποίοι έλαβαν TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία κάτω των 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι μισές περιπτώσεις περίπου ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφάνισαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες τυπικά συσχετισμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για την ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν TNF-ανταγωνιστές.

Καρκίνος του δέρματος

Μελανωματικός και μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά με καρκίνωμα από κύτταρα Merkel σε ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περισσότερες περιπτώσεις NMSC παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εμβολιασμοί

Ζωντανά εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το Enbrel. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, 184 ασθενείς έλαβαν επίσης πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο την 4^η εβδομάδα. Σε αυτήν τη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν Enbrel κατάφεραν να εγείρουν, μέσω των β-κυττάρων, αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση στο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, αλλά οι τίτλοι στο σύνολό τους ήταν μετρίως χαμηλότεροι και λίγοι μόνο ασθενείς είχαν διπλάσια αύξηση στους τίτλους σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν Enbrel. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων

Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Σπάνια περιστατικά πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνια απλαστικής αναιμίας, μερικά από τα οποία είχαν θανατηφόρα κατάληξη, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δυσκρασιών αίματος, που λαμβάνουν Enbrel. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς τους/αυτοί που παρέχουν φροντίδα στους ασθενείς, θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά δυσκρασιών αίματος ή λοιμώξεων (π.χ. επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία, ωχρότητα) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Enbrel, θα πρέπει ν' απευθυνθούν αμέσως στον γιατρό τους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται επείγοντως, περιλαμβανομένης και μιας γενικής εξέτασης αίματος. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη δυσκρασίας αίματος, το Enbrel πρέπει να διακόπτεται.

Νευρολογικές διαταραχές

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για περιφερικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain- Barré, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας). Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν δείξει αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου. Όταν συνταγογραφείται το Enbrel σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ή σε άτομα που θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους καθώς και νευρολογική εκτίμηση.

Θεραπεία συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη δεν παρουσίασε απροσδόκητα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας του Enbrel όταν δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοιο με τα προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε μελέτες του Enbrel και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία. Οι μακροχρόνιες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού συνεχίζονται. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του Enbrel μακροχρονίως σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD).

Η χρήση του Enbrel σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία· η κλινική εμπειρία με αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Έχουν υπάρξει επίσης σπάνιες (< 0,1%) αναφορές νεοεμφανισθείσας ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΑ σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης του Enbrel στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διακόπηκαν νωρίς λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Παρόλο που δεν μπορούν να βγουν βέβαια συμπεράσματα, στοιχεία από μια από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή τάση προς επιδείνωση της ΣΚΑ σε όσους ασθενείς χορηγήθηκε Enbrel.

Ηπατίτιδα αλκοολική

Σε μία φάσης II, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 νοσηλεύομενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel ή με εικονικό φάρμακο για μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, το Enbrel δεν ήταν αποτελεσματικό και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά από 6 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Συνεπώς, το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία 89 ενήλικοι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία Enbrel, μέσης διάρκειας 25 μήνες, πέρα από την κλασική (που περιλαμβάνει κυκλοφωσφαιμίδη ή μεθοτρεξάτη με γλυκοκορτικοειδή) δεν κατέδειξε ότι το Enbrel αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για κοκκιωμάτωση Wegener. Η επίπτωση των μη-δερματικών κακοηθειών διαφόρων τύπων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel σε σύγκριση με την ελεγχόμενη ομάδα. Το Enbrel δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που θεραπεύονται για διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για διαβήτη, οδηγώντας στην ανάγκη για μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες Φάσης 3 για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς ηλικίας 65 και άνω που λάμβαναν Enbrel συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων και ειδικά αναφορικά στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εμβολιασμοί

Εάν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς συστήνεται να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας Enbrel (βλ. παράγραφο Εμβολιασμοί πιο πάνω).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ή ανακίνρα ως μονοθεραπεία (ιστορικά δεδομένα).

Επιπλέον, σε μια διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, οι ασθενείς που έλαβαν Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις (7%) και ουδετεροπενία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Enbrel (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίνρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος και επομένως, δε συνιστάται.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν τις καθιερωμένες δόσεις σουλφασαλαζίνης, στις οποίες προστέθηκε Enbrel, οι ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στον μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τις ομάδες που έλαβαν Enbrel ή σουλφασαλαζίνη ως μονοθεραπεία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή πριν χορηγήσουν θεραπεία συνδυασμού με σουλφασαλαζίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις όταν το Enbrel χορηγήθηκε με γλυκοκορτικοειδή, σαλικυλικά (εκτός σουλφασαλαζίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αναλγητικά ή μεθοτρεξάτη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες εμβολιασμού.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες με μεθοτρεξάτη, διγοξίνη ή βαρφαρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο λήψης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enbrel, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια κατά την ανάπτυξη και δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης στο έμβryo ή στο νεογνό αρουραίου εξαιτίας της ετανερσέπτης. Οι επιδράσεις της ετανερσέπτης στις εκβάσεις της κύησης έχουν διερευνηθεί σε δύο μελέτες παρατήρησης με κούρτες. Σε μία μελέτη παρατήρησης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών στις κυήσεις στις οποίες υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη (n=370) κατά το πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά με τις κυήσεις στις οποίες δεν υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη ή σε άλλους TNF-ανταγωνιστές (n=164) (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 2,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,0-5,5). Τα αναφερόμενα είδη σημαντικών γενετικών ανωμαλιών ήταν συμβατά με τα πιο κοινά αναφερόμενα είδη στον γενικό πληθυσμό και δεν αναγνωρίστηκε κάποιο ιδιαίτερο μοτίβο ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο βαθμό εμφάνισης αυτόματης αποβολής, τοκετού νεκρού εμβρύου ή ελασσόνων δυσμορφιών. Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης μητρών πολλών χωρών, η οποία συνέκρινε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης σε γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών της εγκυμοσύνης (n=425) σε σχέση με αυτές που εκτέθηκαν σε μη βιολογικά φάρμακα (n=3.497), δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών (αδρός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων

[odds ratio, OR] = 1,22, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,79-1,90, σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 0,96, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,58-1,60) μετά την προσαρμογή για τη χώρα, τη νόσο της μητέρας, τον αριθμό των προηγούμενων τοκετών, την ηλικία της μητέρας και το κάπνισμα στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Αυτή η μελέτη δεν κατέδειξε επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελασσόνων γενετικών ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού, τοκετού νεκρού εμβρύου ή λοιμώξεων κατά το πρώτο έτος της ζωής των βρεφών τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο.

Η ετανερσέπτη διαπερνά τον πλακούντα και έχει εντοπιστεί στον ορό βρεφών, τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστές, ωστόσο, τα βρέφη ενδέχεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η χορήγηση ζωντανών εμβολίων στα βρέφη για 16 εβδομάδες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Enbrel από τη μητέρα γενικά δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί απέκκριση της ετανερσέπτης στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, μετά από υποδόρια χορήγηση, η ετανερσέπτη απεκκρίθηκε στο γάλα και ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών αρουραίων. Επειδή οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το Enbrel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το βρέφος και το όφελος της συνέχισης της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα σχετικά με την περιγεννητική και μετά τη γέννηση τοξικότητα της ετανερσέπτης και για τις δράσεις της ετανερσέπτης στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (όπως πόνος, οίδημα, κνησμός, ερυθρότητα και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης), λοιμώξεις (όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και του δέρματος), αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμός και πυρετός.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί για το Enbrel. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το Enbrel, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου. Σοβαρές λοιμώξεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις εκθέσεις έχουν συμπεριληφθεί θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σήψη. Διάφορες κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, του δέρματος και των λεμφαδένων (λέμφωμα).

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνιες αναφορές απλαστικής αναιμίας. Γεγονότα κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης έχουν παρατηρηθεί σπάνια και πολύ σπάνια, αντίστοιχα, με τη χρήση του Enbrel. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ερυθρηματώδους λύκου, καταστάσεις σχετιζόμενες με λύκο και αγγειίτιδα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή λίστας

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει γίνει κατά σύστημα και σε κάθε σύστημα κατά συχνότητα (αριθμός ασθενών που παρουσίασαν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές $\geq 1/10$ | Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ | Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ | Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ | Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|--|--|---|---------------------------------|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (συμπεριλαμβ άνονται λοιμώξη της άνωτερης αναπνευστικ ής οδού, βρογχίτιδα, κυστίτιδα, λοιμώξη του δέρματος)* | | Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβά νονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, αρθρίτιδα βακτηριακή, σηψαιμία και παρασιτική λοιμώξη)* | Φυματίωση, ευκαιριακή λοιμώξη (συμπεριλαμβ άνονται διεισδυτικές μυκητιασικές, πρωτοζωικές, βακτηριακές, άτυπες μυκοβακτηρια κές, ιογενείς λοιμώξεις και Λεγιονέλλα)* | | Επανενεργο ποίηση ηπατίτιδας Β, λίστέρια |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (συμπεριλαμβ άνονται κύστεις και πολύποδες) | | | Μη- μελανωματικός καρκίνος του δέρματος* (βλ. παράγραφο 4.4) | Κακόηθες μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4), λέμφωμα, λευχαιμία | | Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (βλ. παράγραφο 4.4) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | | Θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία | Πανκυτταροπε νία* | Απλαστική αναιμία* | Ιστικοκυττά ρωση αιματοφαγο κυτταρική (σύνδρομο ενεργοποίη σης μακροφάγων) * |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|-----------------------|--|--|---|-------------------------------|---|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος | | Αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού), ανάπτυξη αυτοαντισω- μάτων* | Αγγειίτιδα (περιλαμβανομέ- νης της αγγειίτιδας θετικών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσμα- τος των ουδετερόφιλων) | Σοβαρές αλλεργικές/αν αφυλακτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβ άνονται αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο ς), σαρκοείδωση | | Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσί- τιδας |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | | | Απομυελινωτι κή δράση στο ΚΝΣ που να υποδεικνύει σκλήρυνση κατά πλάκας ή εντοπισμένη απομυελινωτικ ή δράση όπως η οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), εκδηλώσεις περιφερικής απομυελίνωση ς, συμπεριλαμβα νομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας, απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας και πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4), σπασμοί | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|-----------------------|---------------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| Οφθαλμικές διαταραχές | | | Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα | | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | | Επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4) | Πρωτοεμφανιζ όμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4) | | |
| Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | | | Διάμεση πνευμονοπάθει α (συμπεριλαμβ ανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης)* | | |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα* | Αυτοάνοση ηπατίτιδα* | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | Κνησμός, εξάνθημα | Αγγειοοίδημα, ψωρίαση (συμπεριλαμβα νομένης της πρωτοεμφανιζό μενης ή επιδεινωθείσας και φλυκταινώδους, πρωτίστως παλαμών και πελμάτων), κνίδωση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα | Σύνδρομο Stevens- Johnson, δερματική αγγειίτιδα (συμπεριλαμβ ανομένης της αγγειίτιδας υπερευαισθησί ας), πολύμορφο ερύθημα, λειχηνοειδείς αντιδράσεις | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικο ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | | Δερματικός ερυθηματώδης λύκος, υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθηματώδου ς λύκου | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|---------------------------------|--|---|-------------------------------|---|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμ- -βάνονται αιμορραγία, εκχυμώσεις, ερύθημα, κνησμός, πόνος, οίδημα)* | Πυρεξία | | | | |

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες νεοπλασίες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Εκατόν είκοσι εννέα (129) νέες κακοήθειες διαφόρων τύπων παρατηρήθηκαν στους 4.114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel σε κλινικές μελέτες έως και περίπου 6 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών που τους χορηγήθηκε το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη. Οι επιπτώσεις και τα ποσοστά, που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοια με τα αναμενόμενα. Συνολικά αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε κλινικές μελέτες διάρκειας περίπου 2 ετών, στις οποίες συμμετείχαν 240 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel. Σε κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν για περισσότερο από 2 χρόνια με 351 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναφέρθηκαν 6 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Σε μία ομάδα 2.711 ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel σε διπλά-τυφλές και ανοιχτές κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 2,5 ετών, αναφέρθηκαν 30 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας και 43 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Σε μία ομάδα 7.416 ασθενών οι οποίοι έλαβαν Enbrel σε κλινικές μελέτες για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κατά πλάκας ψωρίαση, αναφέρθηκαν 18 περιπτώσεις λεμφώματος.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί διάφορες κακοήθειες νεοπλασίες (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με ρευματικές νόσους που έλαβαν Enbrel είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (36% έναντι 9%). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συνήθως συνέβησαν τον πρώτο μήνα. Η μέση διάρκεια ήταν περίπου 3 έως 5 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε θεραπεία στην πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης στις θεραπευτικές ομάδες του Enbrel και η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πήραν τοπικά σκευάσματα, όπως κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά από του στόματος. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αναμνηστικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης χαρακτηριζόμενες από δερματική αντίδραση στο πιο πρόσφατο σημείο της ένεσης και ταυτόχρονα εμφάνιση αντιδράσεων σε προγενέστερα σημεία της ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κατά κανόνα παροδικές και δεν επανεμφανίστηκαν με τη θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, περίπου 13,6% των ασθενών που τους χορηγήθηκε Enbrel είχαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έναντι του 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση του Enbrel, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (θανατηφόρες, απειλητικές για τη ζωή ή που απαιτούν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά). Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 6,3% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 μήνες. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν, απόστημα (σε διάφορα σημεία), βακτηριαμία, βρογχίτιδα, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, χολοκυστίτιδα, διάρροια, εκκολπωματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (ύποπτη), γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα-B, έρπητα ζωστήρα, έλκος κάτω άκρου, λοίμωξη στόματος, οστεομυελίτιδα, ωτίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονία, πνευμονοφυρίτιδα, σηψαιμία, σηπτική αρθρίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, μόλυνση του δέρματος, έλκος δέρματος, λοίμωξη του ουροποιητικού σωλήνα, αγγειίτιδα και μόλυνση τραύματος. Στην δύο χρόνων ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε Enbrel ως μονοθεραπεία, είτε μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία ή Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τα ποσοστά των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Ωστόσο, δεν αποκλείεται ότι ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη να συσχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά των λοιμώξεων.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά των λοιμώξεων ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για κατά πλάκας ψωρίαση σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για διάστημα μέχρι 24 εβδομάδες. Σοβαρές λοιμώξεις που συμπεριλάμβαναν κυτταρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, χολοκυστίτιδα, οστεομυελίτιδα, γαστρίτιδα, σκληροκοιτίτιδα, απονευρωσίτιδα (fasciitis) από Στρεπτόκοκκο, μυοσίτιδα, σηπτική καταπληξία, εκκολπωματίτιδα και απόστημα εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις διπλά-τυφλές και ανοιχτές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, 1 ασθενής ανέφερε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Enbrel αναφέρθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι παθογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν βακτήρια, μυκοβακτήρια (συμπεριλαμβανομένου αυτού της φυματίωσης), ιούς και μύκητες. Ορισμένες συνέβησαν εντός μερικών εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που είχαν υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό ενεργών ή χρόνιων λοιμώξεων) επιπρόσθετα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηψαιμία.

Ευκαιριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με το Enbrel έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών, παρασιτικών (συμπεριλαμβανομένων των πρωτοζωικών), ιογενών (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα), βακτηριακών (συμπεριλαμβανομένων των *Listeria* και *Legionella*) και άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν 0,09% για τα 15.402 άτομα που έλαβαν Enbrel. Η διορθωμένη για την έκθεση συχνότητα ήταν 0,06 συμβάματα ανά 100 ασθενο-έτη. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περίπου οι μισές από τις αναφορές περιπτώσεων ευκαιριακών λοιμώξεων παγκοσμίως ήταν διεισδυτικές μυκητιάσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διεισδυτικές μυκητιάσεις περιλάμβαναν *Candida Pneumocystis*, *Aspergillus* και *Histoplasma*. Οι διεισδυτικές μυκητιάσεις αντιπροσώπευαν περισσότερα από τα μισά θανατηφόρα περιστατικά στους ασθενείς που ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Η πλειοψηφία των αναφορών που είχαν θανατηφόρα έκβαση ήταν ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis*, μη καθοριζόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού ενήλικων ασθενών εξετάστηκαν για αυτοαντισώματα σε ποικίλες χρονικές στιγμές. Από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αξιολογήθηκαν για αντιπυρηνικά αντισώματα, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ($\geq 1:40$) ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel (11%) έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5%). Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ήταν επίσης υψηλότερο με την ραδιοανοσοποιητική μέθοδο (15% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με

4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και με τη μέθοδο *Crithidia luciliae* (3% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Enbrel και ανέπτυξαν αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα ήταν ομοίως αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Enbrel στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου δεν είναι γνωστή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για ασθενείς, μεταξύ των οποίων και αυτοί με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν αναπτύξει άλλα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθριματώδους λύκου ή εξανθήματα συμβατά με υποξύ δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο, όπως προέκυψε από την κλινική εικόνα και τη βιοψία.

Πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας, κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,06% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,47% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικοι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία. Το 2% των ασθενών (3/139) εκδήλωσε ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων <1000/mm³). Ένας ασθενής με ουδετεροπενία εκδήλωσε κυτταρίτιδα, η οποία παρήλθε κατόπιν νοσηλείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,54% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν 4,18% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως συχνή).

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,02% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ήταν 0,24% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Εν γένει, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιας συχνότητας και τύπου με αυτές που εκδηλώθηκαν στους ενήλικες ασθενείς. Οι διαφορές έναντι των ενηλίκων και άλλες ειδικές παράμετροι παρουσιάζονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 2 έως 18 ετών ήταν εν γένει ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και παρόμοια με εκείνα που συνήθως συναντώνται σε εξωνοσοκομειακούς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλάμβαναν ανεμευλογία με σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επιπλοκές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κατάθλιψη/διαταραχή της προσωπικότητας, δερματικό έλκος, οισοφαγίτιδα/γαστρίτιδα, σηπτικό σοκ στρεπτόκοκκου τύπου A, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, λοίμωξη των μαλακών μορίων και μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος.

Σε μία μελέτη σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών, 43 εκ των 69 (62%) παιδιών εκδήλωσαν λοίμωξη ενώ λάμβαναν Enbrel κατά τη διάρκεια των 3 μηνών της μελέτης (ανοικτή, κατά το μέρος 1) και η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων ήταν παρόμοια στους 58 ασθενείς που συμπλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας στην παράταση του ανοιχτού μέρους. Το είδος και η αναλογία των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες με αυτές στις μελέτες του Enbrel σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην πλειοψηφία τους ήταν ήπιες. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους 69 ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel για 3 μήνες συγκριτικά με τους 349 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτές περιλάμβαναν πονοκέφαλο (19% των ασθενών, 1,7 συμβάντα ανά έτος-ασθενή), ναυτία (9%, 1,0 συμβάν ανά έτος-ασθενή), κοιλιακός πόνος (19%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή) και έμετος (13%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή).

Υπήρξαν 4 αναφορές συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων σε κλινικές μελέτες νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel, συμπεριλαμβανομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αναφορών ενδεικτικού θετικής επαναπρόκλησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Σε μία μελέτη 48 εβδομάδων, σε 211 παιδιά ηλικίας από 4-17 ετών με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρατηρήθηκε ανάγκη περιορισμού της δοσολογίας λόγω τοξικότητας. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που αξιολογήθηκε ήταν μία ενδοφλέβια δόση εφόδου 32 mg/m² ακολουθούμενη από υποδόριες δόσεις των 16 mg/m² που χορηγήθηκαν δύο φορές εβδομαδιαίως. Ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά λάθος έλαβε μόνος του 62 mg Enbrel υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό αντίδοτο στο Enbrel.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α), κωδικός ATC: L04AB01

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων είναι μία επικρατούσα κυτοκίνη στην φλεγμονώδη διαδικασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων έχει επίσης παρατηρηθεί στον αρθρικό υμένα και στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα καθώς και στον ορό και στον αρθρικό υμένα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στην κατά πλάκας ψωρίαση, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των Τ-κυττάρων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα. Η ετανερσέπτη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει τη βιολογική του δραστηριότητα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη είναι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνδέονται με δύο διακεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων: τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων 55- kilodalton (p55) και 75-kilodalton (p75). Και οι δύο υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων υπάρχουν φυσιολογικά στη μεμβράνη συνδεδεμένοι ή σε διαλυτή μορφή. Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων πιστεύεται ότι ρυθμίζουν τη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη υπάρχουν κυρίως ως ομοτριμερή, με την βιολογική τους δραστηριότητα να εξαρτάται από τη διασταυρούμενη σύνδεση με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι διμερείς διαλυτοί υποδοχείς, όπως η ετανερσέπτη, έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων έναντι των μονομερών υποδοχέων και θεωρούνται πιο ισχυροί ανταγωνιστικοί αναστολείς της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων συνδεδεμένοι με τους κυτταρικούς του υποδοχείς. Επιπλέον, η χρήση της περιοχής Fc μίας ανοσοσφαιρίνης ως στοιχείο σύντηξης στην κατασκευή του διμερούς υποδοχέα προσφέρει πιο μακρύ χρόνο ημιζωής στον ορό.

Μηχανισμός της δράσης

Μεγάλο μέρος της παθολογίας της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και της παθολογίας του δέρματος στην κατά πλάκας ψωρίαση γίνεται με τη μεσολάβηση των προ-φλεγμονωδών μορίων που συνδέονται σε ένα δίκτυο που ελέγχει ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της ετανερσέπτης πιστεύεται ότι είναι η ανταγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τις κυτταρικές αποκρίσεις που διενεργούνται μέσω του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και καθιστώντας τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων βιολογικά ανενεργό. Η ετανερσέπτη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τις βιολογικές αποκρίσεις που ελέγχονται από άλλα μεταγενέστερα μόρια (π.χ. κυτοκίνες, μόρια συγκόλλησης ή πρωτεϊνάσες) τα οποία επάγονται ή ρυθμίζονται από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει στοιχεία από τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση, τρεις μελέτες στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Ενήλικοι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 234 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα αλλά όχι σε περισσότερα από τέσσερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Χορηγήθηκαν δόσεις Enbrel των 10 mg ή των 25 mg ή εικονικό φάρμακο υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 συνεχείς μήνες. Τα αποτελέσματα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης εκφράστηκαν σε ποσοστό βελτίωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

Οι ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία Enbrel στους 3 και 6 μήνες από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία εικονικού φαρμάκου (ACR 20: Enbrel 62%

και 59%, εικονικό φάρμακο 23% και 11% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα. ACR 50: Enbrel 41% και 40%, εικονικό φάρμακο 8% και 5% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα, $p < 0,01$ Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου, σε όλα τα χρονικά σημεία για την ανταπόκριση ACR 20 και για την ανταπόκριση ACR 50).

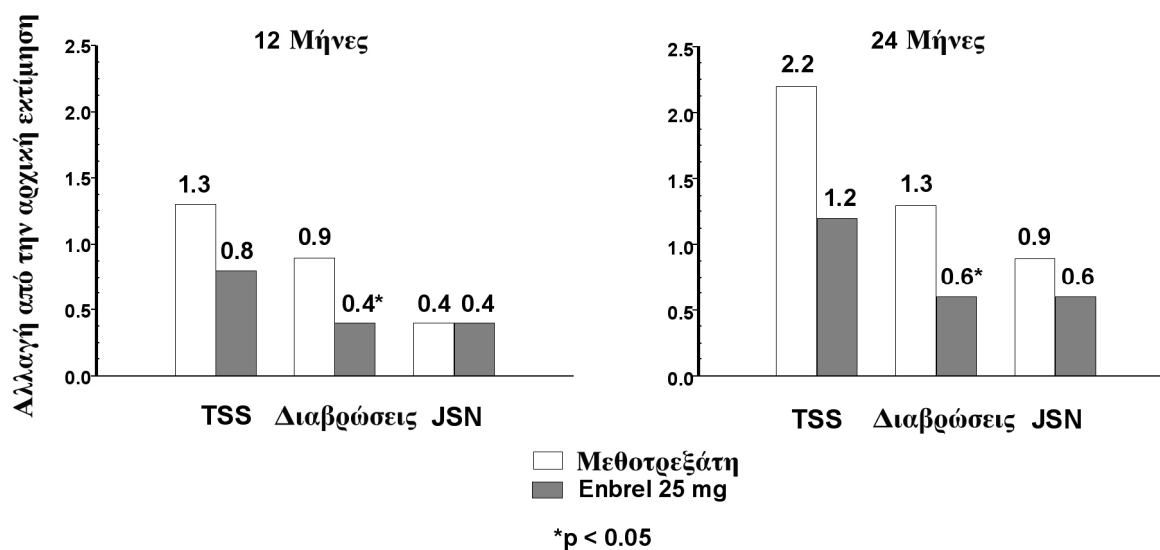
Περίπου το 15% των ατόμων που έλαβαν Enbrel πέτυχαν μία ανταπόκριση ACR 70 τον 3^ο και 6^ο μήνα συγκριτικά με μικρότερο του 5% των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Enbrel, κατά κανόνα οι κλινικές ανταποκρίσεις εμφανίστηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και σχεδόν πάντα συνέβαιναν στους 3 μήνες. Μία δόση ανταπόκρισης έδειξε: τα αποτελέσματα με 10 mg ήταν ενδιάμεσα μεταξύ εικονικού φαρμάκου και των 25 mg. Το Enbrel ήταν σημαντικά καλύτερο απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο σε όλες τις παραμέτρους των ACR κριτηρίων καθώς επίσης και σε άλλες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν περιλαμβάνονταν στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR, όπως η πρωινή ακαμψία. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, χορηγούνταν κάθε 3 μήνες ένα Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας, το οποίο περιλάμβανε ανικανότητα, ζωτικότητα, πνευματική υγεία, γενική κατάσταση της υγείας και κατάσταση της υγείας που σχετίζεται με την αρθρίτιδα. Όλα τα υποκεφάλαια του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν βελτιωμένα στους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με Enbrel συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου στους 3 και 6 μήνες.

Μετά τη διακοπή του Enbrel, κατά κανόνα τα συμπτώματα της αρθρίτιδας επανεμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα. Επανεναρξη της θεραπείας με Enbrel από διακοπές έως και 24 μήνες επέφερε τα ίδια μεγέθη ανταπόκρισης όπως και στους ασθενείς που ελάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων ανοιχτών μελετών. Σε ανοικτές μελέτες παρατεταμένης θεραπείας παρατηρήθηκαν συνεχείς και ανθεκτικές ανταποκρίσεις έως και για 10 έτη όταν οι ασθενείς λάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel συγκρίθηκε με αυτήν της μεθοτρεξάτης σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη με τυφλές ακτινογραφικές εκτιμήσεις ως βασικό κριτήριο, σε 632 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (< διάρκειας 3 ετών), οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Δόσεις των 10 ή 25 mg Enbrel χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι και 24 μήνες. Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης αυξάνονταν προοδευτικά από 7,5 mg την εβδομάδα μέχρι το ανώτερο 20 mg την εβδομάδα για τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της μελέτης και συνέχισαν μέχρι και 24 μήνες. Η κλινική βελτίωση συμπεριλαμβανομένης της έναρξης δράσης εντός 2 εβδομάδων με το Enbrel 25 mg ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στις 2 προηγούμενες μελέτες και διατηρήθηκε μέχρι και 24 μήνες. Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας, με μέσες τιμές HAQ που κυμαίνονταν από 1,4 έως 1,5. Η θεραπεία με το Enbrel των 25 mg είχε σαν αποτέλεσμα ουσιαστική βελτίωση στους 12 μήνες, με περίπου το 44% των ασθενών να καταφέρνει να έχει μια φυσιολογική τιμή HAQ (λιγότερο από 0,5). Αυτό το όφελος διατηρήθηκε και στον δεύτερο χρόνο αυτής της μελέτης.

Σε αυτήν την μελέτη, η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά και εκφράσθηκε σαν αλλαγή στην κλίμακα TSS και στις παραμέτρους της, την τιμή διάβρωσης και την τιμή στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN). Ακτινογραφίες χεριών/καρπών και ποδιών μελετήθηκαν στην αρχή και στους 6, 12 και 24 μήνες. Το Enbrel σε δόση 10 mg είχε σταθερά λιγότερο αποτέλεσμα στη δομική βλάβη συγκριτικά με τη δόση των 25 mg. Το Enbrel των 25 mg ήταν σημαντικά ανώτερο της μεθοτρεξάτης στις τιμές διάβρωσης τόσο στους 12 όσο και στους 24 μήνες. Οι διαφορές σε TSS και JSN δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ της μεθοτρεξάτης και του Enbrel 25 mg. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης σε Ασθενείς με ΡΑ Διάρκειας <3 Χρόνια



Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία (25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως), μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (7,5 έως 20 mg εβδομαδιαίως, μέση δόση 20 mg) και συνδυασμό Enbrel με μεθοτρεξάτη σε παράλληλη χορήγηση, συγκρίθηκαν σε 682 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 5 χρόνια) όπου είχαν λιγότερο από ικανοποιητική ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) εκτός της μεθοτρεξάτης.

Οι ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στα ACR 20, 50 και 70 και βελτιώσεις στις τιμές DAS και HAQ την 24^η και την 52^η εβδομάδα, σε σύγκριση με τους ασθενείς των ομάδων μονοθεραπείας (τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα). Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Αποτελέσματα Κλινικής Αποτελεσματικότητας στους 12 Μήνες: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες έως 20 Χρόνια

| Κριτήριο | Μεθοτρεξάτη (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Μεθοτρεξάτη (n = 231) |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Ανταπόκριση ACR^α | | | |
| 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 | | | |
| Τιμές αρχικής εκτίμησης ^β | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Τιμές 52 ^η εβδομάδα ^β | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Υφεση ^γ | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Αρχική εκτίμηση | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52η εβδομάδα | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

α: Ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 12 μήνες στη μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

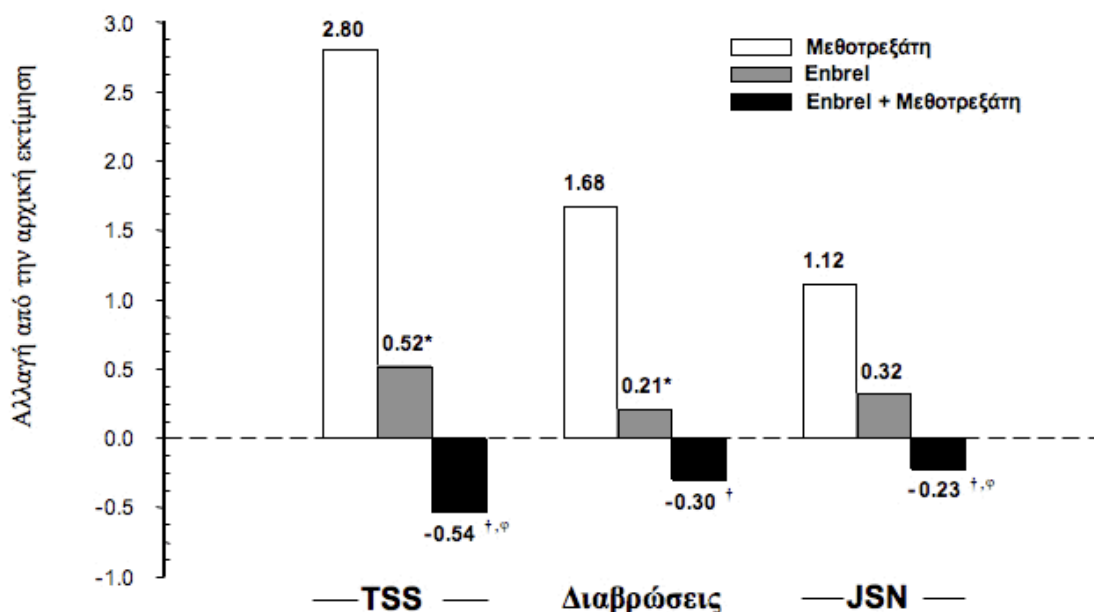
β: Οι μέσες τιμές DAS.

γ: Η ύφεση ορίζεται ως DAS <1,6

Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: † = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Η ακτινολογική εξέλιξη στους 12 μήνες ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα του Enbrel από ότι στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο συνδυασμός ήταν σημαντικά καλύτερος σε σύγκριση με τις δυο μονοθεραπείες στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες Έως 20 Χρόνια (Αποτελέσματα 12 Μηνών)



Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: * = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel έναντι μεθοτρεξάτη, † = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες. Παρομοίως, σημαντικά πλεονεκτήματα για μονοθεραπεία με Enbrel συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 24 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με Enbrel και την ομάδα μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (62%, 50% και 36% αντίστοιχα, $p < 0,05$). Η διαφορά μεταξύ Enbrel χορηγούμενο μόνο του και της μεθοτρεξάτης χορηγούμενης μόνη της ήταν επίσης σημαντική ($p < 0,05$). Μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας στη μελέτη, τα αντίστοιχα ποσοστά ασθενών που δεν παρουσίασαν πρόοδο στη νόσο ήταν 78% στην θεραπεία συνδυασμού Enbrel και μεθοτρεξάτης, 70% στην μονοθεραπεία με Enbrel και 61% στην μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο δόσεις των 25 mg υποδόρια ενέσιμα) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 420 ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτήν την μελέτη, 53 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 214 ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως και 153 ασθενείς έλαβαν 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως. Τα προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας και των δύο θεραπευτικών δόσεων Enbrel ήταν συγκρίσιμα την 8^η εβδομάδα όσον αφορά την επίδρασή τους, στα σημεία και στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα δεδομένα της 16^{ης} εβδομάδας δεν έδειξαν συγκρισιμότητα (μη-κατωτερότητα) μεταξύ των δύο θεραπευτικών δοσολογικών σχημάτων.

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 205 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών και είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 αρθρώσεις με οίδημα και ≥ 3 ευαίσθητες

αρθρώσεις) σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες μορφές: (1) περιφερική μεσοφαλαγγική (DIP) συμμετοχή, (2) πολυαρθρική αρθρίτιδα (απουσία ρευματοειδών οζιδίων και παρουσία ψωρίασης), (3) βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans) (4) μη συμμετρική ψωριασική αρθρίτιδα ή (5) αγκύλωση προσομοιάζουσα με σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς είχαν επίσης κατά πλάκας ψωρίαση με βλάβη διαμέτρου ≥ 2 cm, που τους καθιστούσε κατάλληλους για εισαγωγή. Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως ακολουθήσει θεραπεία με ΜΣΑΦ (86%), DMARD (80%) και κορτικοστεροειδή (24%). Οι ασθενείς που επί του παρόντος ακολουθούν αγωγή με μεθοτρεξάτη (σταθερή για ≥ 2 μήνες) θα μπορούσαν να συνεχίσουν με σταθερή δόση ≤ 25 mg/εβδομάδα μεθοτρεξάτης. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες. Στο τέλος της διπλά-τυφλής μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν μέρος σε μια μακράς διάρκειας ανοιχτή μελέτη επέκτασης για συνολική διάρκεια μέχρι 2 ετών.

Οι κλινικές ανταποκρίσεις εκφράστηκαν ως ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη η ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 και ποσοστά με βελτίωση των Κριτηρίων Ανταπόκρισης στην Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsARC). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

| Ανταπόκριση των Ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα σε μία Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| Ανταπόκριση στην Ψωριασική Αρθρίτιδα | Ποσοστό ασθενών | |
| | Εικονικό φάρμακο n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Μήνας 3 | 15 | 59 ^β |
| Μήνας 6 | 13 | 50 ^β |
| ACR 50 | | |
| Μήνας 3 | 4 | 38 ^β |
| Μήνας 6 | 4 | 37 ^β |
| ACR 70 | | |
| Μήνας 3 | 0 | 11 ^β |
| Μήνας 6 | 1 | 9 ^γ |
| PsARC | | |
| Μήνας 3 | 31 | 72 ^β |
| Μήνας 6 | 23 | 70 ^β |

a: 25 mg Enbrel υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα

β: $p < 0,001$, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

γ: $p < 0,01$, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά τη στιγμή της πρώτης επίσκεψης (4 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Το Enbrel υπερέιχε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου ($p < 0,001$) και η ανταπόκριση ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα εκτιμήθηκε σε κάθε χρονική στιγμή χρησιμοποιώντας το δείκτη μειωμένης ικανότητας της HAQ. Η βαθμολογία στο δείκτη ανικανότητας βελτιώθηκε αισθητά σε όλα τα χρονικά σημεία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε Enbrel, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

Οι ακτινολογικές αλλαγές αξιολογήθηκαν στην μελέτη ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών λήφθηκαν στη αρχή και τους μήνες 6, 12 και 24. Το τροποποιημένο TSS στους 12 μήνες παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 12 μήνες ήταν υψηλότερο στις ομάδες

του Enbrel συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (73% εναντίον 47%, αντίστοιχα, $p \leq 0,001$). Η επίδραση Enbrel στην ακτινολογική εξέλιξη διατηρήθηκε στους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Η επιβράδυνση της περιφερικής αρθρικής προσβολής παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων.

Μέση (SE) Ετησιοποιημένη Μεταβολή από την Αρχική Αξιολόγηση κατά Total Sharp Score

| Χρόνος Μήνας 12 | Εικονικό Φάρμακο (n=104) 1,00 (0,29) | Ετανερσέπτη (n=101) -0,03 (0,09) ^α |
|--------------------|--|---|
|--------------------|--|---|

SE = τυπικό σφάλμα

α. $p = 0,0001$

Η θεραπεία με Enbrel οδήγησε στη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου και αυτό το όφελος διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης έκθεσης μέχρι 2 έτη.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ψωριασικές αρθροπάθειες που προσομοιάζουν με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans), λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

Καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα χρησιμοποιώντας 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως ως δοσολογικό σχήμα. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος μία φορά εβδομαδιαίως σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών βασίστηκε σε στοιχεία της μελέτης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ενήλικες ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα εκτιμήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, μελέτες συγκρίνοντας 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως με εικονικό φάρμακο. Ένα σύνολο από 401 ασθενείς εντάχθηκαν, από τους οποίους οι 203 ασθενείς έλαβαν θεραπεία Enbrel. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες (n=277) περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ορίστηκε στην κλίμακα οπτικής αναλογίας (VAS) με βαθμολογία ≥ 30 για τη μέση διάρκεια και ένταση της πρωινής δυσκαμψίας καθώς και με βαθμολογία VAS ≥ 30 για τουλάχιστον 2 από τις 3 ακόλουθες παραμέτρους: σφαιρική αξιολόγηση από τον ασθενή, μέση τιμή βαθμολογίας VAS για νυκτερινό οσφυϊκό πόνο και σύνολο οσφυϊκού πόνου, καθώς και ο μέσος όρος 10 ερωτήσεων του λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (BASFI). Ασθενείς που λάμβαναν DMARDs, ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή μπορούσαν να συνεχίσουν να τα λαμβάνουν σε σταθερές δόσεις. Ασθενείς με πλήρη αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δυο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες σε 138 ασθενείς.

Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 20) ήταν $\geq 20\%$ βελτίωση σε τουλάχιστον 3 από τις 4 παραμέτρους των κριτηρίων ανταπόκρισης για την αξιολόγηση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ASAS) (σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς, οσφυϊκός πόνος, BASFI και φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ανταπόκρισης στις ASAS 50 και 70 με μια βελτίωση 50% ή 70%, αντίστοιχα.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με το Enbrel είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ASAS 20, ASAS 50 και ASAS 70 ήδη σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

| Ανταποκρίσεις των Ασθενών με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα σε μία Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο | | |
|---|-----------------------------|-------------------|
| | Ποσοστό ασθενών | |
| Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα Ανταπόκριση | Εικονικό φάρμακο N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 εβδομάδες | 22 | 46 ^α |
| 3 μήνες | 27 | 60 ^α |
| 6 μήνες | 23 | 58 ^α |
| ASAS 50 | | |
| 2 εβδομάδες | 7 | 24 ^α |
| 3 μήνες | 13 | 45 ^α |
| 6 μήνες | 10 | 42 ^α |
| ASAS 70 | | |
| 2 εβδομάδες | 2 | 12 ^β |
| 3 μήνες | 7 | 29 ^β |
| 6 μήνες | 5 | 28 ^β |
| α: p< 0,001, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |
| β: p= 0,002, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |

Από τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά την πρώτη επίσκεψη (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια ανεξάρτητα αν οι ασθενείς ελάμβαναν συνοδό αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στις 2 μικρότερες μελέτες της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Σε μία τέταρτη μελέτη, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο υποδόριες ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως έναντι 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 356 ασθενών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Το προφίλ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος των 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως και των 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ήταν παρόμοιο.

Ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα (Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή διάρκειας, 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 215 ενήλικες ασθενείς (τροποποιημένος πληθυσμός πρόθεσης για θεραπεία) με ενεργό Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ (ηλικίας 18 έως 49 ετών), οριζόμενοι ως οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κατηγοριοποίησης της ASAS αναφορικά με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, αλλά δεν πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια κατά New York για την ΑΣ. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερα ΜΣΑΦ. Κατά την διπλά τυφλή περίοδο, οι ασθενείς ελάμβαναν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 40) ήταν η κατά 40% βελτίωση σε τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις παραμέτρους κατά ASAS και η απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοικτή περίοδο, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως για έως και 92 επιπλέον εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν σαρώσεις MRI της ιερολαγόνιας άρθρωσης και της σπονδυλικής στήλης προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της φλεγμονής κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά την εβδομάδα 12 και 104.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με Enbrel οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κριτήρια ASAS 40, ASAS 20 και ASAS 5/6. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με το κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS και το κριτήριο BASDAI 50. Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 12 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Ανταπόκριση αποτελεσματικότητας σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τα καταληκτικά σημεία

| Διπλά τυφλές κλινικές ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 12 | Εικονικό φάρμακο N=106 έως 109* | Enbrel N=103 έως 105* |
|---|------------------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^β |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^γ |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^α |
| Κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS | 11,9 | 24,8 ^γ |
| Κριτήριο BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^β |

* Ορισμένοι ασθενείς δεν παρείχαν πλήρη δεδομένα για κάθε καταληκτικό σημείο

**ASAS= Διεθνής Εταιρεία για την Αξιολόγηση της Σπονδυλαρθρίτιδας (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Δείκτης Bath δραστηριότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

α: $p < 0,001$, β: $< 0,01$ και γ: $< 0,05$, αντίστοιχα μεταξύ του Enbrel και του εικονικού φαρμάκου

Την εβδομάδα 12, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία κατά SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για την ιερολαγόνια άρθρωση, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI για τους ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση ήταν 3,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel (n=95) έναντι 0,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο (n=105) ($p < 0,001$). Την εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη βαθμολογία κατά SPARCC, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI, ήταν, για όλα τα άτομα που τους χορηγήθηκε Enbrel, 4,64 για την ιερολαγόνια άρθρωση (n=153) και 1,40 για τη σπονδυλική στήλη (n=154).

Το Enbrel έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία αξιολογήσεις ποιότητας ζωής και σωματικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων του Λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου Συνολικής κατάστασης της υγείας EuroQol 5D και της βαθμολογίας επιμέρους κλίμακας σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36.

Η κλινική ανταπόκριση μεταξύ των ασθενών με Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel ήταν εμφανής κατά το χρόνο πραγματοποίησης της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε για 2 έτη θεραπείας. Οι βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και τη φυσική λειτουργία διατηρήθηκαν επίσης για 2 έτη θεραπείας. Τα δεδομένα των 2 ετών δεν αποκάλυψαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια. Την εβδομάδα 104, 8 ασθενείς είχαν εξέλξει στην απλή ακτινογραφία σε αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, ενδεικτικό της αξονικής σπονδυλαρθροπάθειας.

Ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Το Enbrel συνιστάται για χρήση σε ασθενείς όπως ορίζεται στην παράγραφο 4.1. Οι ασθενείς του συγκεκριμένου πληθυσμού που «απέτυχαν να ανταποκριθούν» καθορίζονται από μη επαρκή ανταπόκριση (PASI < 50 ή PGA λιγότερο από καλό) ή επιδείνωση της ασθένειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι οποίοι έπαιρναν επαρκή δοσολογία για ικανοποιητικά μεγάλο διάστημα για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση με τουλάχιστον κάθε μία από τις τρεις σημαντικότερες διαθέσιμες συστηματικές θεραπείες.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel έναντι άλλων συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (που ανταποκρίνονται σε άλλες συστηματικές θεραπείες) δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες όπου συγκρίνουν απευθείας το Enbrel με άλλες συστηματικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κύριο κριτήριο της αποτελεσματικότητας και των τεσσάρων μελετών ήταν η αναλογία των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα που πέτυχαν

βαθμολογία PASI 75 (δηλ., τουλάχιστον 75% βελτίωση στην αρχική τιμή της PASI) στις 12 εβδομάδες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ενεργό αλλά κλινικά σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση σε $\geq 10\%$ της περιοχής επιφάνειας του σώματος των ασθενών ηλικίας ≥ 18 χρονών. Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να τους χορηγηθεί δόση 25 mg Enbrel (n=57) ή εικονικό φάρμακο (n=55) δύο φορές εβδομαδιαίως για 24 εβδομάδες.

Στη δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκαν 652 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση όπου χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ένταξης με την πρώτη μελέτη, με την προσθήκη ελάχιστης βαθμολογίας PASI=10 στη δοκιμασία διαλογής. Το Enbrel χορηγήθηκε σε δόσεις των 25 mg μία φορά εβδομαδιαίως, 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικούς μήνες. Κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της διπλά-τυφλής θεραπευτικής περιόδου, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή μια από τις ανωτέρω τρεις δόσεις Enbrel. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ξεκίνησαν τυφλή θεραπεία με Enbrel (25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως) οι ασθενείς στις ενεργείς θεραπευτικές ομάδες συνέχισαν στην 24^η εβδομάδα τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά.

Στη τρίτη μελέτη εκτιμήθηκαν 583 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης στη μελέτη με την δεύτερη μελέτη. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 25 mg ή 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο δύο φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 25 mg Enbrel σε ανοικτή μελέτη δύο φορές εβδομαδιαίως για επιπλέον 24 εβδομάδες.

Στην τέταρτη μελέτη αξιολογήθηκαν 142 ασθενείς και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με την δεύτερη και την τρίτη μελέτη. Οι ασθενείς σε αυτή την μελέτη έλαβαν δόση 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο μία φορά εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες και μετά όλοι οι ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel σε ανοικτή φάση μία φορά εβδομαδιαίως για επιπλέον 12 εβδομάδες.

Στη πρώτη μελέτη, η θεραπευτική ομάδα του Enbrel είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 ανταπόκριση στην 12^η εβδομάδα (30%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Στις 24 εβδομάδες, το 56% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel πέτυχαν PASI 75 συγκριτικά με το 5% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα βασικά αποτελέσματα της δεύτερης, τρίτης και τέταρτης μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανταποκρίσεις Ασθενών με Ψωρίαση στην Δεύτερη, Τρίτη και Τέταρτη Μελέτη

| | Δεύτερη Μελέτη | | | | Τρίτη Μελέτη | | | Τέταρτη Μελέτη | | | | | |
|---|--|--|----|--|--------------|--|---|----------------|---|-----|---|--|--|
| | Εικονικό φάρμακο n = 166 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- 25 mg BIW n = 162 24 ^η εβδ ^α | | 50 mg BIW n = 164 24 ^η εβδ ^α | | Εικονικό φάρμακο n = 193 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- 25 mg BIW n = 196 12 ^η εβδ | | 50 mg BIW n = 196 12 ^η εβδ | | Εικονικό φάρμακο n = 46 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- 50 mg QW n = 90 24 ^η εβδ ^α | |
| Ανταπόκριση (%) | | | | | | | | | | | | | |
| 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 ^β , εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 | | |

*p ≤ 0,0001 έναντι του εικονικού φαρμάκου

α. Στην δεύτερη και τέταρτη μελέτη καμία στατιστική σύγκριση δεν έγινε στο εικονικό φάρμακο στην 24^η εβδομάδα, επειδή η αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου άρχισε να λαμβάνει το Enbrel 25 mg BIW ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως από την 13^η εβδομάδα έως την 24^η εβδομάδα.

β. Dermatologist Static Global Assessment. Εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών ορισμένο ως 0 ή 1 σε κλίμακα 0 έως 5.

Μεταξύ των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel, σημαντικές ανταποκρίσεις σχετικά με το εικονικό φάρμακο ήταν προφανείς κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδων) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας.

Η δεύτερη μελέτη είχε επίσης μια περίοδο διακοπής του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση στο δείκτη PASI στην 24^η εβδομάδα διέκοψαν τη θεραπεία. Μελετήθηκαν οι ασθενείς κατά την περίοδο που δεν λάμβαναν θεραπεία για την επανεμφάνιση (PASI ≥150% της αρχικής τιμής) και για το χρόνο υποτροπής (ορίζεται ως απώλεια τουλάχιστον της μισής από τη βελτίωση που επιτυγχάνθηκε μεταξύ της αρχικής τιμής και της 24^{ης} εβδομάδας). Κατά την περίοδο διακοπής του φαρμάκου, τα συμπτώματα της ψωρίασης επανήλθαν βαθμιαία με διάμεση τιμή χρόνου για την υποτροπή της νόσου 3 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή έξαρσης της νόσου όπως και δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ψωρίαση. Υπήρξαν κάποια στοιχεία για να υποστηριχθεί όφελος επαναλαμβανόμενης θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία.

Στην τρίτη μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών (77%) που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως και μείωσαν τη δόση Enbrel την 12^η εβδομάδα σε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως διατήρησαν την PASI 75 ανταπόκρισή τους έως την 36^η εβδομάδα. Για τους ασθενείς που έλαβαν 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως σε όλη τη μελέτη, η ανταπόκριση PASI 75 συνέχισε να βελτιώνεται μεταξύ της 12^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας.

Στην τέταρτη μελέτη, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν Enbrel είχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 τη 12^η εβδομάδα (38%) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (2%) (p<0,0001). Για ασθενείς που έλαβαν 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας συνέχισαν να βελτιώνονται με το 71% των ασθενών να πετυχαίνουν PASI 75 την 24^η εβδομάδα.

Σε μακράς διάρκειας (μέχρι 34 μήνες) ανοιχτές μελέτες όπου το Enbrel χορηγήθηκε χωρίς διακοπή, οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με μελέτες μικρότερης διάρκειας.

Μία ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών δεν έδειξε κανένα χαρακτηριστικό της αρχικής εκτίμησης της νόσου το οποίο θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς στην επιλογή του καταλληλότερου δοσολογικού σχήματος (διακοπτόμενου ή συνεχούς). Συνεπώς, η επιλογή της διακοπτόμενης ή συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να βασισθεί στην κρίση του γιατρού και τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Αντισώματα στο Enbrel

Αντισώματα στην ετανερσέπτη έχουν ανιχνευθεί στον ορό του αίματος μερικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ετανερσέπτη. Αυτά τα αντισώματα ήταν όλα μη εξουδετερωτικά και γενικότερα παροδικά. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με εγκεκριμένες δόσεις ετανερσέπτης σε κλινικές δοκιμές μέχρι και 12 μήνες, αθροιστικά, τα ποσοστά των αντισωμάτων αντί-ετανερσέπτης βρέθηκαν περίπου στο 6% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 7,5% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, 2% των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 7% των ασθενών με ψωρίαση, 9,7% ασθενών με παιδιατρική ψωρίαση και 4,8% των ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Η αναλογία των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα στην ετανερσέπτη σε δοκιμές μεγαλύτερης διάρκειας (μέχρι 3,5 έτη) αυξάνεται με το χρόνο, όπως αναμενόταν. Ωστόσο, λόγω της παροδικής φύσης τους, η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης ήταν γενικά μικρότερη από το 7% σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη για την ψωρίαση στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 96 εβδομάδες, η επίπτωση των αντισωμάτων που παρατηρήθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης έφτασε μέχρι 9% περίπου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μία μελέτη αποτελούμενη από δύο περιόδους σε 69 παιδιά με πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, που παρουσίαζαν μία ποικιλία των τύπων έναρξης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική έναρξη). Περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 4 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν αντοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς παρέμειναν σε μία σταθερή δόση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή/και πρεδνιζόνη (<0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg σαν ανώτατη δοσολογία). Στην πρώτη περίοδο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 0,4 mg/kg (μέγιστο 25 mg ανά δόση) Enbrel υποδορίως 2 φορές εβδομαδιαίως. Στη δεύτερη περίοδο, οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση την 90^η ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στο Enbrel ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για τέσσερις μήνες και αξιολογήθηκαν για τυχόν έξαρση της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μετρήθηκε κατά ACR Pedi 30, που ορίζεται ως βελτίωση $\geq 30\%$ σε τουλάχιστον τρία από τα έξι και επιδείνωση $\geq 30\%$ σε όχι παραπάνω του ενός από τη βασική ομάδα των 6 κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, που περιλαμβάνει αριθμό ενεργών αρθρώσεων, περιορισμό της κίνησης, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή/κηδεμόνα ή τον γιατρό, αξιολόγηση της λειτουργικότητας και ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως μία επιδείνωση $\geq 30\%$ στα τρία από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτίωση $\geq 30\%$ σε όχι περισσότερα του ενός από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο ενεργές αρθρώσεις.

Στη πρώτη περίοδο της μελέτης, 51 από τους 69 (74%) ασθενείς εκδήλωσαν κλινική ανταπόκριση και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο. Στη δεύτερη περίοδο, 6 από τους 25 (24%) ασθενείς που διατηρήθηκαν στο Enbrel εμφάνισαν έξαρση της νόσου συγκριτικά με 20 από τους 26 (77%) ασθενείς

που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,007$). Από την αρχή της δεύτερης περιόδου, ο μέσος χρόνος έως την έξαρση ήταν ≥ 116 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel και 28 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση στις 90 ημέρες και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, μερικοί από τους ασθενείς παρέμειναν στο Enbrel και συνέχισαν να βελτιώνονται από τον 3^ο έως τον 7^ο μήνα, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν βελτιώθηκαν.

Σε μία ανοικτή μελέτη, επέκτασης ασφάλειας, 58 παιδιατρικοί ασθενείς από την παραπάνω μελέτη (από την ηλικία των 4 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη) συνέχισαν να λαμβάνουν Enbrel για έως και 10 χρόνια. Τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκαν με την μακροχρόνια έκθεση.

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel ως μονοθεραπεία ($n=103$), του Enbrel μαζί με μεθοτρεξάτη ($n=294$) ή της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη ($n=197$) αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 3 ετών από μία βάση δεδομένων ασφάλειας που περιλάμβανε 594 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα 39 εκ των οποίων ήταν ηλικίας 2 έως 3 ετών. Συνολικά, λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (3,8 έναντι 2%) και οι λοιμώξεις που συσχετίστηκαν με τη χρήση της ετανερσέπτης ήταν περισσότερο σοβαρές.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, μίας ομάδας, 60 ασθενείς με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (15 ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών, 23 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών και 22 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών), 38 ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (12 έως 17 ετών) και 29 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (12 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με Enbrel στη δόση των 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενη εβδομαδιαίως επί 12 εβδομάδες. Σε κάθε υπότυπο της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η πλειοψηφία των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια ACR Pedi 30 και παρουσίασε κλινική βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως είναι ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η συνολική εκτίμηση του ιατρού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχιζόμενης θεραπείας με Enbrel στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής ή της μείωσης της συνιστώμενης δόσης του Enbrel μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 211 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (όπως ορίζεται από ένα δείκτη sPGA ≥ 3 σε $\geq 10\%$ του BSA και PASI ≥ 12). Οι υποψήφιοι ασθενείς είχαν ένα ιστορικό χορήγησης φωτοθεραπείας ή συστηματικής θεραπείας ή η νόσος τους ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε τοπική θεραπεία.

Οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Την 12^η εβδομάδα, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel είχαν θετικές αποκρίσεις αποτελεσματικότητας (π.χ. PASI 75) σε σχέση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα Παιδιατρικής κατά Πλάκας Ψωρίασης στις 12 Εβδομάδες

| | Enbrel 0,8 mg/kg μία φορά Εβδομαδιαίως (N = 106) | Εικονικό Φάρμακο (N = 105) |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “καθαρή” ή “ελάχιστη”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Σύντμηση: sPGA-static Physician Global Assessment
α. $p < 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου

Μετά την 12^η εβδομάδα της διπλά τυφλής θεραπείας, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) μία φορά την εβδομάδα για 24 επιπλέον εβδομάδες. Οι αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της ανοιχτής θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης περιόδου διακοπής της θεραπείας, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (απώλεια της PASI 75 ανταπόκρισης) σε σύγκριση με ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel. Με συνεχιζόμενη θεραπεία, οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι και 48 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel 0,8 mg/kg (έως και 50 mg) άπαξ εβδομαδιαίως αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 2 ετών σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης που περιλάμβανε 181 παιδιατρικά άτομα με κατά πλάκας ψωρίαση, πέραν της μελέτης των 48 εβδομάδων που αναφέρεται παραπάνω. Η μακροχρόνια εμπειρία με το Enbrel ήταν γενικά συγκρίσιμη με την αρχική μελέτη των 48 εβδομάδων και δεν αποκάλυψε κανένα νέο δεδομένο ασφάλειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι τιμές Enbrel στον ορό προσδιορίστηκαν με μία μέθοδο Τεχνικής Ενζυμικού Ανοσοπροσοφητικού Προσδιορισμού (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), η οποία μπορεί να ανιχνεύει μεταβολίτες αντιδρώντες στην ELISA καθώς και το αρχικό συστατικό.

Απορρόφηση

Η ετανερσέπτη απορροφάται αργά από το σημείο της υποδόριας ένεσης, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση μίας απλής δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 76%. Με χορήγηση δύο δόσεων εβδομαδιαίως, αναμένεται ότι οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου διπλάσιες αυτών που παρατηρούνται μετά από απλές δόσεις. Μετά από μία απλή υποδόρια δόση Enbrel των 25 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν $1,65 \pm 0,66$ μg/ml και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν $235 \pm 96,6$ μg•hr/ml.

Το προφίλ της μέσης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ήταν C_{max} της τάξης των 2,4 mg/l έναντι 2,6 mg/l, C_{min} της τάξης των 1,2 mg/l έναντι 1,4 mg/l και μερικό AUC της τάξης των 297 mgh/l έναντι 316 mgh/l για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (n=21) έναντι των 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως (n=16), αντίστοιχα. Σε μια ανοιχτή, μίας δόσης, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπευτικών σκελών σε υγιείς εθελοντές, η ετανερσέπτη χορηγούμενη ως μία άπαξ δόση των 50 mg/ml βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τα AUCs της ετανερσέπτης σε σταθερή κατάσταση ήταν 466 μg x hr/ml και 474 μg x hr/ml για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (N=154) και για τα 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως (N=148), αντίστοιχα.

Κατανομή

Απαιτείται μία δισ-εκθετική καμπύλη για να περιγράψει την συγκέντρωση της ετανερσέπτης έναντι του χρόνου. Ο κεντρικός όγκος κατανομής της ετανερσέπτης είναι 7,6 l, ενώ ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 10,4 l.

Αποβολή

Η ετανερσέπτη αποβάλλεται αργά από το σώμα. Η ημιπερίοδος ζωής είναι μακρά, περίπου 70 ώρες. Η κάθαρση είναι περίπου 0,066 l/hr σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λίγο χαμηλότερη από την τιμή των 0,11 l/hr που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική του Enbrel σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση είναι παρόμοια.

Δεν υπάρχει προφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Γραμμικότητα

Η δοσολογική αναλογικότητα δεν αξιολογήθηκε τυπικά, αλλά δεν υπάρχει προφανής κορεσμός της κάθαρσης σε όλο το εύρος δοσολογιών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αν και υπάρχει αποβολή στα ούρα της ραδιενεργής ουσίας μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης ετανερσέπτης σε ασθενείς και εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας μελετήθηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση των συγκεντρώσεων της ετανερσέπτης στον ορό του γενικού πληθυσμού. Οι μετρήσεις της κάθαρσης και του όγκου σε ασθενείς ηλικίας 65 έως 87 ετών ήταν παρόμοιες των μετρήσεων σε ασθενείς νεότερους των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Σε μία μελέτη Enbrel με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικής πορείας, σε 69 ασθενείς (ηλικίας 4 έως 17 ετών) χορηγήθηκαν 0,4 mg Enbrel/kg δύο φορές εβδομαδιαίως για τρεις μήνες. Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα πιο μικρά παιδιά (ηλικίας 4 ετών) είχαν ελαττωμένη κάθαρση (αυξημένη κάθαρση όταν γίνει προσαρμογή βάσει βάρους) συγκριτικά με τα πιο μεγάλα παιδιά (ηλικίας 12 ετών) και τους ενήλικες. Η χορήγηση ίδιας δοσολογίας συνεπάγεται ότι ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) θα έχουν επίπεδα ορού κοντά σε αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, τα νεώτερα παιδιά θα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 4-17 ετών) έλαβαν 0,8 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 50 mg ανά εβδομάδα) ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 48 εβδομάδες. Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκαν από 1,6 έως 2,1 mcg/ml στις εβδομάδες 12, 24 και 48. Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (που έλαβαν θεραπεία με 0,4 mg/kg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη δόση των 50 mg εβδομαδιαίως). Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν

παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση που ακολούθησαν αγωγή με 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες με Enbrel δεν υπήρξε ένδειξη δόσοπεριοριστικής τοξικότητας ή βλάβης των οργάνων στόχων. Το Enbrel θεωρήθηκε μη γενετοτοξικό από έναν αριθμό *in vitro* και *in vivo* μελετών. Μελέτες καρκινογένεσης και κλασσικές αξιολογήσεις της γονιμότητας και της τοξικότητας μετά τη γέννηση, δεν διεξήχθησαν με το Enbrel εξαιτίας της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα τρωκτικά.

Το Enbrel δεν προκάλεσε θάνατο ή εμφανή σημεία τοξικότητας σε ποντικούς ή αρουραίους μετά μια απλή υποδόρια δόση 2000 mg/kg ή μια απλή ενδοφλέβια δόση 1000 mg/kg. Το Enbrel δεν έδειξε δόσοπεριοριστική τοξικότητα ή τοξικότητα σε όργανα στόχους σε πιθήκους *cynomolgus* μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης (15 mg/kg) δύο φορές εβδομαδιαίως για 4 ή 26 συνεχείς εβδομάδες όπου επέφερε βάσει της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό που ήταν παραπάνω από 27 φορές υψηλότερες από αυτές που λήφθηκαν σε άτομα στη συνιστώμενη δόση των 25 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Μαννιτόλη (E421)

Σακχαρόζη

Τρομεταμόλη

Διαλύτης

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Επειδή δεν διατίθενται μελέτες συμβατότητας, το προϊόν αυτό δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

Χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 6 ώρες σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C. Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος αποθήκευσης και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 6 ώρες σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C, εκτός αν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και εξακριβωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Το Enbrel μπορεί να φυλάσσεται σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από διαυγές γυαλί (4 ml, γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο πλαστικό πώμα. Το Enbrel διατίθεται με σύριγγες προγεμισμένες με ύδωρ για ενέσιμα. Οι σύριγγες είναι από γυαλί τύπου I.

Τα κουτιά περιέχουν 4, 8 ή 24 φιαλίδια Enbrel με 4, 8 ή 24 προγεμισμένες σύριγγες με διαλύτη, 4, 8 ή 24 βελόνες, 4, 8 ή 24 προσαρμογείς φιαλιδίων και 8, 16 ή 48 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Το Enbrel πρέπει να ανασυσταθεί με 1 ml ύδατος για ενέσιμα πριν τη χρήση και να χορηγηθεί με υποδόρια ένεση. Το Enbrel δεν περιέχει αντιβακτηριακό συντηρητικό και γι' αυτό, τα διαλύματα που προετοιμάζονται με ύδωρ για ενέσιμα πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν πιο σύντομα και εντός 6 ωρών μετά την ανασύσταση.

Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβόλους, νιφάδες ή σωματίδια. Κάποια ποσότητα λευκού αφρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο – αυτό είναι φυσιολογικό. Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν δεν διαλυθεί όλη η σκόνη στο φιαλίδιο μέσα σε 10 λεπτά. Αν είναι αυτή η περίπτωση, δοκιμάστε ξανά με άλλο φιαλίδιο.

Πλήρεις οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ανασυσταμένου φιαλιδίου Enbrel δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΙΑΣ ΕΝΕΣΗΣ ENBREL».

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Φεβρουαρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 mg ετανερσέπτη.

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωοθήκη κινέζικου hamster. Η ετανερσέπτη είναι ένα διμερές μιας χμιαρικής πρωτεΐνης προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης των όγκων με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1. Το συστατικό Fc αποτελείται από το δακτύλιο, τα τμήματα CH₂ και CH₃, αλλά όχι το τμήμα CH₁ της IgG1. Η ετανερσέπτη περιέχει 934 αμινοξέα και έχει τυπικό μοριακό βάρος περίπου 150 kilodaltons. Η ειδική δραστηριότητα της ετανερσέπτης είναι 1,7 x 10⁶ units/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (εκτός εάν αντενδείκνυται), αποδείχθηκε ανεπαρκής.

Το Enbrel μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Το Enbrel ενδείκνυται επίσης στη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Enbrel, χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της πολυαρθρίτιδας (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και της επεκταθείσας ολιγοαρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 2 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

Το Enbrel δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της ενεργούς και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Enbrel έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και μειώνει τον ρυθμό της εξέλιξης της περιφερικής αρθρικής προσβολής, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά σε ασθενείς με τύπο της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας της νόσου.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργούς αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Θεραπεία ενηλίκων με σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και/ή τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες, που απέτυχαν να ανταποκριθούν ή έχουν αντένδειξη ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της φωτοθεραπείας με Ψωραλένιο σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου Α (PUVA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της χρόνιας σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, των οποίων η νόσος είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη από ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας Enbrel και η παρακολούθησή της πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, της κατά πλάκας ψωρίασης ή της παιδιατρικής κατά πλάκας ψωρίασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel, θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Το Enbrel είναι διαθέσιμο στις περιεκτικότητες των 10, 25 και 50 mg.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

25 mg Enbrel, χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως, αποτελούν τη συνιστώμενη δόση.

Εναλλακτικά, δόση 50 mg, χορηγούμενη μία φορά εβδομαδιαίως, έχει παρατηρηθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αζονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg Enbrel χορηγούμενη δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Για όλες τις ανωτέρω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται προσεκτικά σε έναν ασθενή, που δεν έχει ανταποκριθεί εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση Enbrel είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Εναλλακτικά, 50 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέχρι και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα, εάν είναι απαραίτητο, από μια δόση των 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί ύφεση, μέχρι και για 24 εβδομάδες. Συνεχιζόμενη θεραπεία παραπάνω των 24 εβδομάδων μπορεί να χρειασθεί για μερικούς ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες. Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Enbrel, η ίδια καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η δοσολογία και χορήγηση είναι όμοια με αυτή των ενηλίκων ηλικίας 18-64 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία του Enbrel εξαρτάται από το σωματικό βάρος στους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg θα πρέπει να λάβουν ακριβή δόση ανά mg/kg, χρησιμοποιώντας τις μορφές με κόνι και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα ή τις μορφές με κόνι για ενέσιμο διάλυμα (βλ. κάτω για αναλυτικές οδηγίες). Οι ασθενείς που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο μπορούν να λάβουν σταθερή δόση με την προγεμισμένη σύριγγα ή με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,4 mg/kg (έως το μέγιστο των 25 mg ανά δόση), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ως υποδόρια ένεση με ένα διάστημα 3-4 ημερών να μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων ή 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση μετά από 4 μήνες.

Η περιεκτικότητα των 10 mg του Enbrel μπορεί να κριθεί καταλληλότερη για χορήγηση σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία βάση δεδομένων ασθενών υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας παιδιών ηλικίας 2 έως 3 ετών είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, όταν λαμβάνουν υποδορίως δόση 0,8 mg/kg εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά, η χρήση του Enbrel δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες.

Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Enbrel, η ανωτέρω καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε γενικές γραμμές, δεν εφαρμόζεται η χρήση του Enbrel σε παιδιά κάτω των 6 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης κατά πλάκας.

Τρόπος χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με υποδόρια ένεση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σηψαιμία ή κίνδυνος σηψαιμίας.

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία Enbrel σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις περιλαμβανομένων των χρόνιων και εντοπισμένων λοιμώξεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Enbrel, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση είναι περίπου 70 ώρες (κυμαίνεται από 7 έως 300 ώρες).

Έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel σοβαρές λοιμώξεις, σηψαιμία, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, λιστερίωση και λεγιονέλλωση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονταν σε βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων). Σε μερικές περιπτώσεις, συγκεκριμένες μυκητιάσεις και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις δεν αναγνωρίστηκαν, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας και μερικές φορές το θάνατο. Στους ασθενείς που αξιολογούνται για λοιμώξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος του ασθενούς για σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. έκθεση σε ενδημικές μυκητιάσεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια καινούργια λοίμωξη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Enbrel πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις δεν έχει αξιολογηθεί. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν τη χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, όπως ο προχωρημένος ή ο μη καλά ελεγχόμενος διαβήτης.

Φυματίωση

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Enbrel, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενεργούς φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Enbrel, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό και μη ενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου και διαλογής θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, δηλ., δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργός φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Enbrel. Εάν διαγνωστεί μη ενεργός («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντι-φυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση του κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με Enbrel.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Enbrel πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) που είχαν λάβει ταυτόχρονα TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Αυτό περιλαμβάνει αναφορές επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που ήταν αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Enbrel. Οι ασθενείς που διαπιστώνονται θετικοί για HBV λοίμωξη, συνιστάται να συμβουλευθούν έναν γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Enbrel χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη HBV λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενεργούς HBV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετές εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών με HBV λοίμωξη με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν HBV λοίμωξη, η χορήγηση του Enbrel θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Επιδείνωση ηπατίτιδας C

Έχουν υπάρξει αναφορές επιδείνωσης της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Η χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας C θα πρέπει να γίνει με προσοχή.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίπρα

Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίπρα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση Enbrel ως μονοθεραπεία. Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίπρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση Enbrel και ανακίπρα δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το κάλυμμα της βελόνας απ' την προγεμισμένη σύριγγα περιέχει λάτεξ (ξηρό φυσικό καουτσούκ) το οποίο μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν το χειρίζονται ή όταν το Enbrel χορηγείται σε άτομα με γνωστή ή πιθανή ευαισθησία στο λάτεξ.

Έχουν συχνά αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του Enbrel. Στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί αγγειοοίδημα και κνίδωση· σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί. Εάν συμβεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Υπάρχει η πιθανότητα για τους TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, να επηρεάσουν τις άμυνες του ασθενή κατά των λοιμώξεων και των κακοηθειών δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει τις κυτταρικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού. Σε μια μελέτη με 49 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία Enbrel, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής της καθυστερημένου-τύπου υπερευαισθησίας, πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών ή αλλαγές σε μέγεθος των δραστικών κυτταρικών πληθυσμών.

Δύο ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ανέπτυξαν ανεμευλογία και σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επακόλουθα. Ασθενείς με σημαντική έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς πρέπει να διακόψουν προσωρινά τη θεραπεία Enbrel και να εξετασθεί η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με Ανοσοσφαιρίνη του έρπητα Ζωστήρα/Ανεμευλογιάς.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν έχει αξιολογηθεί.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Συμπαγείς και αιμοποιητικές κακοήθειες (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος)

Έχουν ληφθεί αναφορές διαφόρων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του μαστού και του πνεύμονα και λέμφωμα) στην μετεγκριτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με TNF-ανταγωνιστές, που υπήρχε και ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν TNF-ανταγωνιστές, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν placebo ήταν μικρότερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μακροχρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, γεγονός το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου.

Με βάση την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων αιμοποιητικών ή συμπαγών κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν μία κακοήθεια.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ασθενείς (ηλικίας έως 22 ετών) οι οποίοι έλαβαν TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία κάτω των 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι μισές περιπτώσεις περίπου ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφάνισαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες τυπικά συσχετισμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για την ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν TNF-ανταγωνιστές.

Καρκίνος του δέρματος

Μελανωματικός και μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά με καρκίνωμα από κύτταρα Merkel σε ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περισσότερες περιπτώσεις NMSC παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εμβολιασμοί

Ζωντανά εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το Enbrel. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, 184 ασθενείς έλαβαν επίσης πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο την 4^η εβδομάδα. Σε αυτήν τη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν Enbrel κατάφεραν να εγείρουν, μέσω των β-κυττάρων, αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση στο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, αλλά οι τίτλοι στο σύνολό τους ήταν μετρίως χαμηλότεροι και λίγοι μόνο ασθενείς είχαν διπλάσια αύξηση στους τίτλους σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν Enbrel. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων

Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Σπάνια περιστατικά πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνια απλαστικής αναιμίας, μερικά από τα οποία είχαν θανατηφόρα κατάληξη, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δυσκρασιών αίματος, που λαμβάνουν Enbrel. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς τους/αυτοί που παρέχουν φροντίδα στους ασθενείς, θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά δυσκρασιών αίματος ή λοιμώξεων (π.χ. επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία, ωχρότητα) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Enbrel, θα πρέπει ν' απευθυνθούν αμέσως στον γιατρό τους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται επείγοντως, περιλαμβανομένης και μιας γενικής εξέτασης αίματος. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη δυσκρασίας αίματος, το Enbrel πρέπει να διακόπτεται.

Νευρολογικές διαταραχές

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για περιφερικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain- Barré, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας). Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν δείξει αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου. Όταν συνταγογραφείται το Enbrel σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ή σε άτομα που θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους καθώς και νευρολογική εκτίμηση.

Θεραπεία συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη δεν παρουσίασε απροσδόκητα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας του Enbrel όταν δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοιο με τα προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε μελέτες του Enbrel και της μεθοτρεξάτης ως

μονοθεραπεία. Οι μακροχρόνιες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού συνεχίζονται. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του Enbrel μακροχρονίως σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD).

Η χρήση του Enbrel σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία· η κλινική εμπειρία με αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Έχουν υπάρξει επίσης σπάνιες (< 0,1%) αναφορές νεοεμφανισθείσας ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΑ σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης του Enbrel στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διακόπηκαν νωρίς λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Παρόλο που δεν μπορούν να βγουν βέβαια συμπεράσματα, στοιχεία από μια από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή τάση προς επιδείνωση της ΣΚΑ σε όσους ασθενείς χορηγήθηκε Enbrel.

Ηπατίτιδα αλκοολική

Σε μία φάσης II, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 νοσηλεύομενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel ή με εικονικό φάρμακο για μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, το Enbrel δεν ήταν αποτελεσματικό και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά από 6 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Συνεπώς, το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία 89 ενήλικοι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία Enbrel, μέσης διάρκειας 25 μήνες, πέρα από την κλασική (που περιλαμβάνει κυκλοφωσφαιμίδη ή μεθοτρεξάτη με γλυκοκορτικοειδή) δεν κατέδειξε ότι το Enbrel αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για κοκκιωμάτωση Wegener. Η επίπτωση των μη-δερματικών κακοηθειών διαφόρων τύπων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel σε σύγκριση με την ελεγχόμενη ομάδα. Το Enbrel δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που θεραπεύονται για διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για διαβήτη, οδηγώντας στην ανάγκη για μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες Φάσης 3 για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς ηλικίας 65 και άνω που λάμβαναν Enbrel συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων και ειδικά αναφορικά στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Εμβολιασμοί

Εάν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς συστήνεται να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας Enbrel (βλ. παράγραφο Εμβολιασμοί πιο πάνω).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ή ανακίνρα ως μονοθεραπεία (ιστορικά δεδομένα).

Επιπλέον, σε μια διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, οι ασθενείς που έλαβαν Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις (7%) και ουδετεροπενία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Enbrel (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίνρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος και επομένως, δε συνιστάται.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν τις καθιερωμένες δόσεις σουλφασαλαζίνης, στις οποίες προστέθηκε Enbrel, οι ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στον μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τις ομάδες που έλαβαν Enbrel ή σουλφασαλαζίνη ως μονοθεραπεία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή πριν χορηγήσουν θεραπεία συνδυασμού με σουλφασαλαζίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις όταν το Enbrel χορηγήθηκε με γλυκοκορτικοειδή, σαλικυλικά (εκτός σουλφασαλαζίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αναλγητικά ή μεθοτρεξάτη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες εμβολιασμού.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες με μεθοτρεξάτη, διγοξίνη ή βαρφαρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο λήψης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enbrel, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια κατά την ανάπτυξη και δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης στο έμβryo ή στο νεογνό αρουραίου εξαιτίας της ετανερσέπτης. Οι επιδράσεις της ετανερσέπτης στις εκβάσεις της κύησης έχουν διερευνηθεί σε δύο μελέτες παρατήρησης με κούρτες. Σε μία μελέτη παρατήρησης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμφάνισης σημαντικών γενετικών

ανωμαλιών στις κύσεις στις οποίες υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη (n=370) κατά το πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά με τις κύσεις στις οποίες δεν υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη ή σε άλλους TNF-ανταγωνιστές (n=164) (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 2,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,0-5,5). Τα αναφερόμενα είδη σημαντικών γενετικών ανωμαλιών ήταν συμβατά με τα πιο κοινά αναφερόμενα είδη στον γενικό πληθυσμό και δεν αναγνωρίστηκε κάποιο ιδιαίτερο μοτίβο ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο βαθμό εμφάνισης αυτόματης αποβολής, τοκετού νεκρού εμβρύου ή ελασσόνων δυσμορφιών. Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης μητρώων πολλών χωρών, η οποία συνέκρινε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης σε γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών της εγκυμοσύνης (n=425) σε σχέση με αυτές που εκτέθηκαν σε μη βιολογικά φάρμακα (n=3.497), δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών (αδρός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων [odds ratio, OR] = 1,22, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,79-1,90, σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 0,96, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,58-1,60) μετά την προσαρμογή για τη χώρα, τη νόσο της μητέρας, τον αριθμό των προηγούμενων τοκετών, την ηλικία της μητέρας και το κάπνισμα στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Αυτή η μελέτη δεν κατέδειξε επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελασσόνων γενετικών ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού, τοκετού νεκρού εμβρύου ή λοιμώξεων κατά το πρώτο έτος της ζωής των βρεφών τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο.

Η ετανερσέπτη διαπερνά τον πλακούντα και έχει εντοπιστεί στον ορό βρεφών, τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστές, ωστόσο, τα βρέφη ενδέχεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η χορήγηση ζωντανών εμβολίων στα βρέφη για 16 εβδομάδες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Enbrel από τη μητέρα γενικά δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί απέκκριση της ετανερσέπτης στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, μετά από υποδόρια χορήγηση, η ετανερσέπτη απεκκρίθηκε στο γάλα και ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών αρουραίων. Επειδή οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το Enbrel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το βρέφος και το όφελος της συνέχισης της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα σχετικά με την περιγεννητική και μετά τη γέννηση τοξικότητα της ετανερσέπτης και για τις δράσεις της ετανερσέπτης στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (όπως πόνος, οίδημα, κνησμός, ερυθρότητα και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης), λοιμώξεις (όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και του δέρματος), αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμός και πυρετός.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί για το Enbrel. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το Enbrel, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου. Σοβαρές λοιμώξεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις εκθέσεις έχουν συμπεριληφθεί θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σήψη. Διάφορες κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί με τη

χρήση του Epubrel, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, του δέρματος και των λεμφαδένων (λέμφωμα).

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνιες αναφορές απλαστικής αναιμίας. Γεγονότα κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης έχουν παρατηρηθεί σπάνια και πολύ σπάνια, αντίστοιχα, με τη χρήση του Epubrel. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ερυθρηματώδους λύκου, καταστάσεις σχετιζόμενες με λύκο και αγγειίτιδα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή λίστας

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει γίνει κατά σύστημα και σε κάθε σύστημα κατά συχνότητα (αριθμός ασθενών που παρουσίασαν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές $\geq 1/10$ | Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ | Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ | Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ | Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|---|--|---|---|---------------------------------|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (συμπεριλαμ- βάνονται λοιμώξη της άνωτερης αναπνευστικ ής οδού, βρογχίτιδα, κυστίτιδα, λοιμώξη του δέρματος)* | | Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβά- νονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, αρθρίτιδα βακτηριακή, σηψαιμία και παρασιτική λοιμώξη)* | Φυματίωση, ευκαιριακή λοιμώξη (συμπεριλαμβ άνονται διεισδυτικές μυκητιασικές, πρωτοζωικές, βακτηριακές, άτυπες μυκοβακτηρια κές, ιογενείς λοιμώξεις και Λεγιονέλλα)* | | Επανενεργο- ποίηση ηπατίτιδας Β, λίστέρια |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (συμπεριλαμβ ά-νονται κύστες και πολύποδες) | | | Μη- μελανωματικός καρκίνος του δέρματος* (βλ. παράγραφο 4.4) | Κακόηθες μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4), λέμφωμα, λευχαιμία | | Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (βλ. παράγραφο 4.4) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | | Θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία | Πανκυτταροπε νία* | Απλαστική αναιμία* | Ιστικοκυττά- ρωση αιμοφαγο- κυτταρική (σύνδρομο ενεργοποίησ ης μακροφάγων) * |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|-----------------------|--|--|---|-------------------------------|---|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος | | Αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού), ανάπτυξη αυτοαντισω- μάτων* | Αγγειίτιδα (περιλαμβανομέ- νης της αγγειίτιδας θετικών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσμα- τος των ουδετερόφιλων) | Σοβαρές αλλεργικές/αν αφυλακτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβ άνονται αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο ς), σαρκοείδωση | | Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσί- τιδας |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | | | Απομυελινωτι κή δράση στο ΚΝΣ που να υποδεικνύει σκλήρυνση κατά πλάκας ή εντοπισμένη απομυελινωτικ ή δράση όπως η οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), εκδηλώσεις περιφερικής απομυελίνωση ς, συμπεριλαμβα νομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας, απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας και πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4), σπασμοί | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|-----------------------|---------------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| Οφθαλμικές διαταραχές | | | Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα | | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | | Επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4) | Πρωτοεμφανιζ όμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4) | | |
| Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | | | Διάμεση πνευμονοπάθει α (συμπεριλαμβ ανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης)* | | |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα* | Αυτοάνοση ηπατίτιδα* | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | Κνησμός, εξάνθημα | Αγγειοοίδημα, ψωρίαση (συμπεριλαμβα νομένης της πρωτοεμφανιζό μενης ή επιδεινωθείσας και φλυκταινώδους, πρωτίστως παλαμών και πελμάτων), κνίδωση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα | Σύνδρομο Stevens- Johnson, δερματική αγγειίτιδα (συμπεριλαμβ ανομένης της αγγειίτιδας υπερευαισθησί ας), πολύμορφο ερύθημα, λειχηνοειδείς αντιδράσεις | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικο ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | | Δερματικός ερυθηματώδης λύκος, υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθηματώδου ς λύκου | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|---------------------------------|--|---|-------------------------------|---|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμ- -βάνονται αιμορραγία, εκχυμώσεις, ερύθημα, κνησμός, πόνος, οίδημα)* | Πυρεξία | | | | |

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες νεοπλασίες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Εκατόν είκοσι εννέα (129) νέες κακοήθειες διαφόρων τύπων παρατηρήθηκαν στους 4.114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel σε κλινικές μελέτες έως και περίπου 6 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών που τους χορηγήθηκε το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη. Οι επιπτώσεις και τα ποσοστά, που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοια με τα αναμενόμενα. Συνολικά αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε κλινικές μελέτες διάρκειας περίπου 2 ετών, στις οποίες συμμετείχαν 240 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel. Σε κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν για περισσότερο από 2 χρόνια με 351 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναφέρθηκαν 6 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Σε μία ομάδα 2.711 ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel σε διπλά-τυφλές και ανοιχτές κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 2,5 ετών, αναφέρθηκαν 30 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας και 43 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Σε μία ομάδα 7.416 ασθενών οι οποίοι έλαβαν Enbrel σε κλινικές μελέτες για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κατά πλάκας ψωρίαση, αναφέρθηκαν 18 περιπτώσεις λεμφώματος.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί διάφορες κακοήθειες νεοπλασίες (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με ρευματικές νόσους που έλαβαν Enbrel είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (36% έναντι 9%). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συνήθως συνέβησαν τον πρώτο μήνα. Η μέση διάρκεια ήταν περίπου 3 έως 5 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε θεραπεία στην πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης στις θεραπευτικές ομάδες του Enbrel και η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πήραν τοπικά σκευάσματα, όπως κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά από του στόματος. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αναμνηστικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης χαρακτηριζόμενες από δερματική αντίδραση στο πιο πρόσφατο σημείο της ένεσης και ταυτόχρονα εμφάνιση αντιδράσεων σε προγενέστερα σημεία της ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κατά κανόνα παροδικές και δεν επανεμφανίστηκαν με τη θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, περίπου 13,6% των ασθενών που τους χορηγήθηκε Enbrel είχαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έναντι του 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση του Enbrel, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (θανατηφόρες, απειλητικές για τη ζωή ή που απαιτούν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά). Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 6,3% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 μήνες. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν, απόστημα (σε διάφορα σημεία), βακτηριαμία, βρογχίτιδα, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, χολοκυστίτιδα, διάρροια, εκκολπωματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (ύποπτη), γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα-B, έρπητα ζωστήρα, έλκος κάτω άκρου, λοίμωξη στόματος, οστεομυελίτιδα, ωτίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονία, πνευμονοφυρίτιδα, σηψαιμία, σηπτική αρθρίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, μόλυνση του δέρματος, έλκος δέρματος, λοίμωξη του ουροποιητικού σωλήνα, αγγειίτιδα και μόλυνση τραύματος. Στην δύο χρόνων ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε Enbrel ως μονοθεραπεία, είτε μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία, ή Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τα ποσοστά των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Ωστόσο, δεν αποκλείεται ότι ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη να συσχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά των λοιμώξεων.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά των λοιμώξεων ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για κατά πλάκας ψωρίαση σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για διάστημα μέχρι 24 εβδομάδες. Σοβαρές λοιμώξεις που συμπεριλάμβαναν κυτταρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, χολοκυστίτιδα, οστεομυελίτιδα, γαστρίτιδα, σκληροκοιτίτιδα, απονευρωσίτιδα (fasciitis) από Στρεπτόκοκκο, μυοσίτιδα, σηπτική καταπληξία, εκκολπωματίτιδα και απόστημα εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις διπλά-τυφλές και ανοιχτές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, 1 ασθενής ανέφερε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Enbrel αναφέρθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι παθογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν βακτήρια, μυκοβακτήρια (συμπεριλαμβανομένου αυτού της φυματίωσης), ιούς και μύκητες. Ορισμένες συνέβησαν εντός μερικών εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που είχαν υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό ενεργών ή χρόνιων λοιμώξεων) επιπρόσθετα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηψαιμία.

Ευκαιριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με το Enbrel έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών, παρασιτικών (συμπεριλαμβανομένων των πρωτοζωικών), ιογενών (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα), βακτηριακών (συμπεριλαμβανομένων των *Listeria* και *Legionella*) και άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν 0,09% για τα 15.402 άτομα που έλαβαν Enbrel. Η διορθωμένη για την έκθεση συχνότητα ήταν 0,06 συμβάματα ανά 100 ασθενο-έτη. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περίπου οι μισές από τις αναφορές περιπτώσεων ευκαιριακών λοιμώξεων παγκοσμίως ήταν διεισδυτικές μυκητιάσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διεισδυτικές μυκητιάσεις περιλάμβαναν *Candida Pneumocystis*, *Aspergillus* και *Histoplasma*. Οι διεισδυτικές μυκητιάσεις αντιπροσώπευαν περισσότερα από τα μισά θανατηφόρα περιστατικά στους ασθενείς που ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Η πλειοψηφία των αναφορών που είχαν θανατηφόρα έκβαση ήταν ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis*, μη καθοριζόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού ενήλικων ασθενών εξετάστηκαν για αυτοαντισώματα σε ποικίλες χρονικές στιγμές. Από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αξιολογήθηκαν για αντιπυρηνικά αντισώματα, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ($\geq 1:40$) ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel (11%) έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5%). Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ήταν επίσης υψηλότερο με την ραδιοανοσοποιητική μέθοδο (15% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με

4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και με τη μέθοδο *Crithidia luciliae* (3% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Enbrel και ανέπτυξαν αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα ήταν ομοίως αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Enbrel στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου δεν είναι γνωστή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για ασθενείς, μεταξύ των οποίων και αυτοί με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν αναπτύξει άλλα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθριματώδους λύκου ή εξανθήματα συμβατά με υποξύ δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο, όπως προέκυψε από την κλινική εικόνα και τη βιοψία.

Πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας, κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,06% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,47% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικοι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία. Το 2% των ασθενών (3/139) εκδήλωσε ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1000/mm³). Ένας ασθενής με ουδετεροπενία εκδήλωσε κυτταρίτιδα, η οποία παρήλθε κατόπιν νοσηλείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,54% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν 4,18% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως συχνή).

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,02% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ήταν 0,24% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Εν γένει, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιας συχνότητας και τύπου με αυτές που εκδηλώθηκαν στους ενήλικες ασθενείς. Οι διαφορές έναντι των ενηλίκων και άλλες ειδικές παράμετροι παρουσιάζονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 2 έως 18 ετών ήταν εν γένει ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και παρόμοια με εκείνα που συνήθως συναντώνται σε εξωνοσοκομειακούς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλάμβαναν ανεμευλογία με σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επιπλοκές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κατάθλιψη/διαταραχή της προσωπικότητας, δερματικό έλκος, οισοφαγίτιδα/γαστρίτιδα, σηπτικό σοκ στρεπτόκοκκου τύπου A, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, λοίμωξη των μαλακών μορίων και μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος.

Σε μία μελέτη σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών, 43 εκ των 69 (62%) παιδιών εκδήλωσαν λοίμωξη ενώ λάμβαναν Enbrel κατά τη διάρκεια των 3 μηνών της μελέτης (ανοικτή, κατά το μέρος 1) και η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων ήταν παρόμοια στους 58 ασθενείς που συμπλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας στην παράταση του ανοιχτού μέρους. Το είδος και η αναλογία των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες με αυτές στις μελέτες του Enbrel σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην πλειοψηφία τους ήταν ήπιες. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους 69 ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel για 3 μήνες συγκριτικά με τους 349 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτές περιλάμβαναν πονοκέφαλο (19% των ασθενών, 1,7 συμβάντα ανά έτος-ασθενή), ναυτία (9%, 1,0 συμβάν ανά έτος-ασθενή), κοιλιακός πόνος (19%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή) και έμετος (13%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή).

Υπήρξαν 4 αναφορές συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων σε κλινικές μελέτες νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel, συμπεριλαμβανομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αναφορών ενδεικτικού θετικής επαναπρόκλησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Σε μία μελέτη 48 εβδομάδων, σε 211 παιδιά ηλικίας από 4-17 ετών με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρατηρήθηκε ανάγκη περιορισμού της δοσολογίας λόγω τοξικότητας. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που αξιολογήθηκε ήταν μία ενδοφλέβια δόση εφόδου 32 mg/m² ακολουθούμενη από υποδόριες δόσεις των 16 mg/m² που χορηγήθηκαν δύο φορές εβδομαδιαίως. Ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά λάθος έλαβε μόνος του 62 mg Enbrel υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό αντίδοτο στο Enbrel.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α), κωδικός ATC: L04AB01

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων είναι μία επικρατούσα κυτοκίνη στην φλεγμονώδη διαδικασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων έχει επίσης παρατηρηθεί στον αρθρικό υμένα και στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα καθώς και στον ορό και στον αρθρικό υμένα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στην κατά πλάκας ψωρίαση, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των T-κυττάρων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα. Η ετανερσέπτη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει τη βιολογική του δραστηριότητα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη είναι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνδέονται με δύο διακεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων: τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων 55- kilodalton (p55) και 75-kilodalton (p75). Και οι δύο υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων υπάρχουν φυσιολογικά στη μεμβράνη συνδεδεμένοι ή σε διαλυτή μορφή. Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων πιστεύεται ότι ρυθμίζουν τη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη υπάρχουν κυρίως ως ομοτριμερή, με την βιολογική τους δραστηριότητα να εξαρτάται από τη διασταυρούμενη σύνδεση με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι διμερείς διαλυτοί υποδοχείς, όπως η ετανερσέπτη, έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων έναντι των μονομερών υποδοχέων και θεωρούνται πιο ισχυροί ανταγωνιστικοί αναστολείς της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων συνδεδεμένοι με τους κυτταρικούς του υποδοχείς. Επιπλέον, η χρήση της περιοχής Fc μίας ανοσοσφαιρίνης ως στοιχείο σύντηξης στην κατασκευή του διμερούς υποδοχέα προσφέρει πιο μακρύ χρόνο ημιζωής στον ορό.

Μηχανισμός της δράσης

Μεγάλο μέρος της παθολογίας της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και της παθολογίας του δέρματος στην κατά πλάκας ψωρίαση γίνεται με τη μεσολάβηση των προ-φλεγμονωδών μορίων που συνδέονται σε ένα δίκτυο που ελέγχει ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της ετανερσέπτης πιστεύεται ότι είναι η ανταγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τις κυτταρικές αποκρίσεις που διενεργούνται μέσω του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και καθιστώντας τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων βιολογικά ανενεργό. Η ετανερσέπτη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τις βιολογικές αποκρίσεις που ελέγχονται από άλλα μεταγενέστερα μόρια (π.χ. κυτοκίνες, μόρια συγκόλλησης ή πρωτεΐνάσες) τα οποία επάγονται ή ρυθμίζονται από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει στοιχεία από τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση, τρεις μελέτες στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Ενήλικοι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 234 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα αλλά όχι σε περισσότερα από τέσσερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Χορηγήθηκαν δόσεις Enbrel των 10 mg ή των 25 mg ή εικονικό φάρμακο υποδοριώς δύο φορές την εβδομάδα για 6 συνεχείς μήνες. Τα αποτελέσματα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης εκφράστηκαν σε ποσοστό βελτίωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

Οι ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία Enbrel στους 3 και 6 μήνες από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία εικονικού φαρμάκου (ACR 20: Enbrel 62%

και 59%, εικονικό φάρμακο 23% και 11% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα. ACR 50: Enbrel 41% και 40%, εικονικό φάρμακο 8% και 5% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα $p < 0,01$ Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου, σε όλα τα χρονικά σημεία για την ανταπόκριση ACR 20 και για την ανταπόκριση ACR 50).

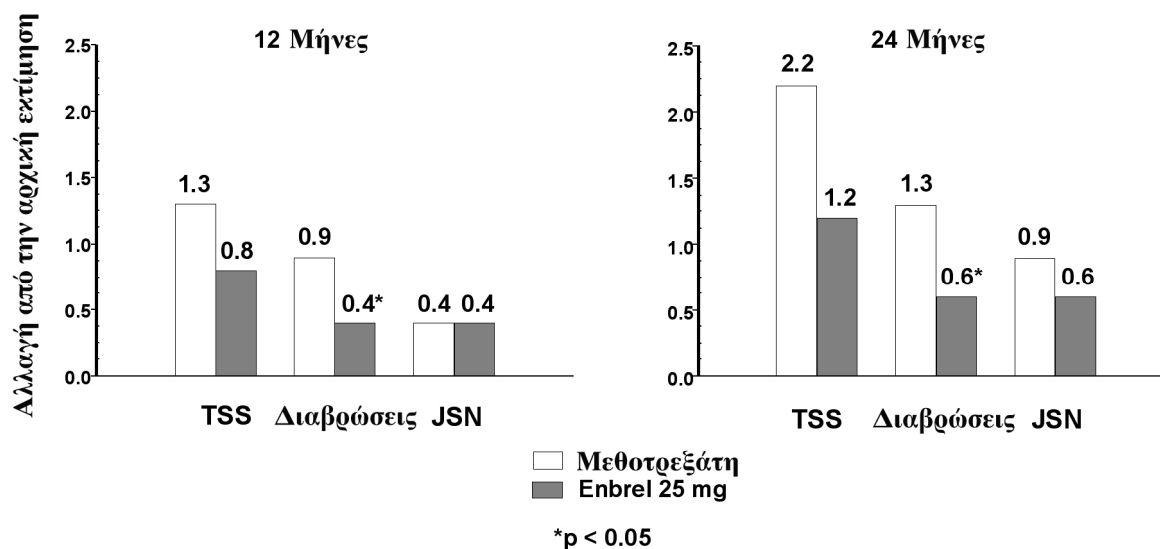
Περίπου το 15% των ατόμων που έλαβαν Enbrel πέτυχαν μία ανταπόκριση ACR 70 τον 3^ο και 6^ο μήνα συγκριτικά με μικρότερο του 5% των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Enbrel, κατά κανόνα οι κλινικές ανταποκρίσεις εμφανίστηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και σχεδόν πάντα συνέβαιναν στους 3 μήνες. Μία δόση ανταπόκρισης έδειξε: τα αποτελέσματα με 10 mg ήταν ενδιάμεσα μεταξύ εικονικού φαρμάκου και των 25 mg. Το Enbrel ήταν σημαντικά καλύτερο απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο σε όλες τις παραμέτρους των ACR κριτηρίων καθώς επίσης και σε άλλες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν περιλαμβάνονταν στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR, όπως η πρωινή ακαμψία. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, χορηγούνταν κάθε 3 μήνες ένα Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας, το οποίο περιλάμβανε ανικανότητα, ζωτικότητα, πνευματική υγεία, γενική κατάσταση της υγείας και κατάσταση της υγείας που σχετίζεται με την αρθρίτιδα. Όλα τα υποκεφάλαια του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν βελτιωμένα στους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με Enbrel συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου στους 3 και 6 μήνες.

Μετά τη διακοπή του Enbrel, κατά κανόνα τα συμπτώματα της αρθρίτιδας επανεμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα. Επανεναρξη της θεραπείας με Enbrel από διακοπές έως και 24 μήνες επέφερε τα ίδια μεγέθη ανταπόκρισης όπως και στους ασθενείς που ελάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων ανοιχτών μελετών. Σε ανοικτές μελέτες παρατεταμένης θεραπείας παρατηρήθηκαν συνεχείς και ανθεκτικές ανταποκρίσεις έως και για 10 έτη όταν οι ασθενείς λάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel συγκρίθηκε με αυτήν της μεθοτρεξάτης σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη με τυφλές ακτινογραφικές εκτιμήσεις ως βασικό κριτήριο, σε 632 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (< διάρκεια 3 ετών), οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Δόσεις των 10 ή 25 mg Enbrel χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι και 24 μήνες. Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης αυξάνονταν προοδευτικά από 7,5 mg την εβδομάδα μέχρι το ανώτερο 20 mg την εβδομάδα για τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της μελέτης και συνέχισαν μέχρι και 24 μήνες. Η κλινική βελτίωση συμπεριλαμβανομένης της έναρξης δράσης εντός 2 εβδομάδων με το Enbrel 25 mg ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στις 2 προηγούμενες μελέτες και διατηρήθηκε μέχρι και 24 μήνες. Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας, με μέσες τιμές HAQ που κυμαίνονταν από 1,4 έως 1,5. Η θεραπεία με το Enbrel των 25 mg είχε σαν αποτέλεσμα ουσιαστική βελτίωση στους 12 μήνες, με περίπου το 44% των ασθενών να καταφέρνει να έχει μια φυσιολογική τιμή HAQ (λιγότερο από 0,5). Αυτό το όφελος διατηρήθηκε και στον δεύτερο χρόνο αυτής της μελέτης.

Σε αυτήν την μελέτη, η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά και εκφράστηκε σαν αλλαγή στην κλίμακα TSS και στις παραμέτρους της, την τιμή διάβρωσης και την τιμή στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN). Ακτινογραφίες χεριών/καρπών και ποδιών μελετήθηκαν στην αρχή και στους 6, 12 και 24 μήνες. Το Enbrel σε δόση 10 mg είχε σταθερά λιγότερο αποτέλεσμα στη δομική βλάβη συγκριτικά με τη δόση των 25 mg. Το Enbrel των 25 mg ήταν σημαντικά ανώτερο της μεθοτρεξάτης στις τιμές διάβρωσης τόσο στους 12 όσο και στους 24 μήνες. Οι διαφορές σε TSS και JSN δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ της μεθοτρεξάτης και του Enbrel 25 mg. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης σε Ασθενείς με ΡΑ Διάρκειας <3 Χρόνια



Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία (25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως), μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (7,5 έως 20 mg εβδομαδιαίως, μέση δόση 20 mg) και συνδυασμό Enbrel με μεθοτρεξάτη σε παράλληλη χορήγηση, συγκρίθηκαν σε 682 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 5 χρόνια) όπου είχαν λιγότερο από ικανοποιητική ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) εκτός της μεθοτρεξάτης.

Οι ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στα ACR 20, 50 και 70 και βελτιώσεις στις τιμές DAS και HAQ την 24^η και την 52^η εβδομάδα, σε σύγκριση με τους ασθενείς των ομάδων μονοθεραπείας (τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα). Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Αποτελέσματα Κλινικής Αποτελεσματικότητας στους 12 Μήνες: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες έως 20 Χρόνια

| Κριτήριο | Μεθοτρεξάτη (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Μεθοτρεξάτη (n = 231) |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Ανταπόκριση ACR^α | | | |
| 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 | | | |
| Τιμές αρχικής εκτίμησης ^β | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Τιμές 52 ^η εβδομάδα ^β | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Υφεση ^γ | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Αρχική εκτίμηση | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52η εβδομάδα | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

α: Ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 12 μήνες στη μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

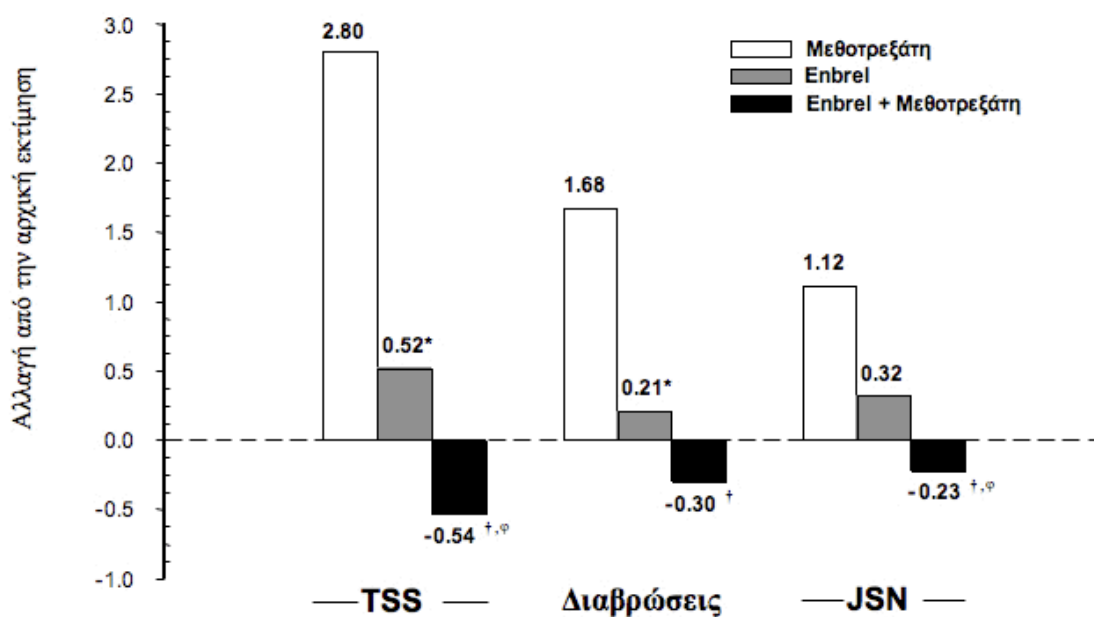
β: Οι μέσες τιμές DAS.

γ: Η ύφεση ορίζεται ως DAS <1,6.

Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: † = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Η ακτινολογική εξέλιξη στους 12 μήνες ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα του Enbrel από ότι στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο συνδυασμός ήταν σημαντικά καλύτερος σε σύγκριση με τις δυο μονοθεραπείες στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες Έως 20 Χρόνια (Αποτελέσματα 12 Μηνών)



Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: * = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel έναντι μεθοτρεξάτη, † = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες. Παρομοίως, σημαντικά πλεονεκτήματα για μονοθεραπεία με Enbrel συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 24 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με Enbrel και την ομάδα μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (62%, 50% και 36% αντίστοιχα, $p < 0,05$). Η διαφορά μεταξύ Enbrel χορηγούμενο μόνο του και της μεθοτρεξάτης χορηγούμενης μόνη της ήταν επίσης σημαντική ($p < 0,05$). Μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας στη μελέτη, τα αντίστοιχα ποσοστά ασθενών που δεν παρουσίασαν πρόοδο στη νόσο ήταν 78% στην θεραπεία συνδυασμού Enbrel και μεθοτρεξάτης, 70% στην μονοθεραπεία με Enbrel και 61% στην μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο δόσεις των 25 mg υποδόρια ενέσιμα) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 420 ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτήν την μελέτη, 53 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 214 ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως και 153 ασθενείς έλαβαν 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως. Τα προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας και των δύο θεραπευτικών δόσεων Enbrel ήταν συγκρίσιμα την 8^η εβδομάδα όσον αφορά την επίδρασή τους, στα σημεία και στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα δεδομένα της 16^{ης} εβδομάδας δεν έδειξαν συγκρισιμότητα (μη-κατωτερότητα) μεταξύ των δύο θεραπευτικών δοσολογικών σχημάτων.

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 205 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών και είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 αρθρώσεις με οίδημα και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις) σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες μορφές: (1) περιφερική μεσοφαλαγγική (DIP)

συμμετοχή, (2) πολυαρθρική αρθρίτιδα (απουσία ρευματοειδών οζιδίων και παρουσία ψωρίασης), (3) βαριά παραμορφωτική πολυαρθρική αρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans) (4) μη συμμετρική ψωριασική αρθρίτιδα ή (5) αγκύλωση προσομοιάζουσα με σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς είχαν επίσης κατά πλάκας ψωρίαση με βλάβη διαμέτρου ≥ 2 cm, που τους καθιστούσε κατάλληλους για εισαγωγή. Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως ακολουθήσει θεραπεία με ΜΣΑΦ (86%), DMARD (80%) και κορτικοστεροειδή (24%). Οι ασθενείς που επί του παρόντος ακολουθούν αγωγή με μεθοτρεξάτη (σταθερή για ≥ 2 μήνες) θα μπορούσαν να συνεχίσουν με σταθερή δόση ≤ 25 mg/εβδομάδα μεθοτρεξάτης. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες. Στο τέλος της διπλά-τυφλής μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν μέρος σε μια μακράς διάρκειας ανοιχτή μελέτη επέκτασης για συνολική διάρκεια μέχρι 2 ετών.

Οι κλινικές ανταποκρίσεις εκφράστηκαν ως ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη η ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 και ποσοστά με βελτίωση των Κριτηρίων Ανταπόκρισης στην Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsARC). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Ανταπόκριση των Ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα σε μία
Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο**

| Ανταπόκριση στην Ψωριασική Αρθρίτιδα | Ποσοστό ασθενών | |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Εικονικό φάρμακο n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Μήνας 3 | 15 | 59 ^β |
| Μήνας 6 | 13 | 50 ^β |
| ACR 50 | | |
| Μήνας 3 | 4 | 38 ^β |
| Μήνας 6 | 4 | 37 ^β |
| ACR 70 | | |
| Μήνας 3 | 0 | 11 ^β |
| Μήνας 6 | 1 | 9 ^γ |
| PsARC | | |
| Μήνας 3 | 31 | 72 ^β |
| Μήνας 6 | 23 | 70 ^β |

α: 25 mg Enbrel υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα

β: $p < 0,001$, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

γ: $p < 0,01$, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά τη στιγμή της πρώτης επίσκεψης (4 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Το Enbrel υπερέιχε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου ($p < 0,001$) και η ανταπόκριση ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα εκτιμήθηκε σε κάθε χρονική στιγμή χρησιμοποιώντας το δείκτη μειωμένης ικανότητας της HAQ. Η βαθμολογία στο δείκτη ανικανότητας βελτιώθηκε αισθητά σε όλα τα χρονικά σημεία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε Enbrel, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$).

Οι ακτινολογικές αλλαγές αξιολογήθηκαν στην μελέτη ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών λήφθηκαν στη αρχή και τους μήνες 6, 12 και 24. Το τροποποιημένο TSS στους 12 μήνες παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 12 μήνες ήταν υψηλότερο στις ομάδες του Enbrel συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (73% εναντίον 47%, αντίστοιχα, $p \leq$

0,001). Η επίδραση Enbrel στην ακτινολογική εξέλιξη διατηρήθηκε στους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Η επιβράδυνση της περιφερικής αρθρικής προσβολής παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων.

Μέση (SE) Ετησιοποιημένη Μεταβολή από την Αρχική Αξιολόγηση κατά Total Sharp Score

| Χρόνος Μήνας 12 | Εικονικό Φάρμακο (n=104) | Ετανερσέπτη (n=101) |
|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^α |

SE = τυπικό σφάλμα

α. p = 0,0001

Η θεραπεία με Enbrel οδήγησε στη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου και αυτό το όφελος διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης έκθεσης μέχρι 2 έτη.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ψωριασικές αρθροπάθειες που προσομοιάζουν με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans), λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

Καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα χρησιμοποιώντας 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως ως δοσολογικό σχήμα. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος μία φορά εβδομαδιαίως σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών βασίστηκε σε στοιχεία της μελέτης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ενήλικες ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα εκτιμήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, μελέτες συγκρίνοντας 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως με εικονικό φάρμακο. Ένα σύνολο από 401 ασθενείς εντάχθηκαν, από τους οποίους οι 203 ασθενείς έλαβαν θεραπεία Enbrel. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες (n=277) περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ορίστηκε στην κλίμακα οπτικής αναλογίας (VAS) με βαθμολογία ≥ 30 για τη μέση διάρκεια και έντασης της πρωινής δυσκαμψίας καθώς και με βαθμολογία VAS ≥ 30 για τουλάχιστον 2 από τις 3 ακόλουθες παραμέτρους: σφαιρική αξιολόγηση από τον ασθενή, μέση τιμή βαθμολογίας VAS για νυκτερινό οσφυϊκό πόνο και σύνολο οσφυϊκού πόνου, καθώς και ο μέσος όρος 10 ερωτήσεων του λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (BASFI). Ασθενείς που λάμβαναν DMARDs, ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή μπορούσαν να συνεχίσουν να τα λαμβάνουν σε σταθερές δόσεις. Ασθενείς με πλήρη αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δυο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες σε 138 ασθενείς.

Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 20) ήταν $\geq 20\%$ βελτίωση σε τουλάχιστον 3 από τις 4 παραμέτρους των κριτηρίων ανταπόκρισης για την αξιολόγηση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ASAS) (σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς, οσφυϊκός πόνος, BASFI και φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ανταπόκρισης στις ASAS 50 και 70 με μια βελτίωση 50% ή 70%, αντίστοιχα.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με το Enbrel είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ASAS 20, ASAS 50 και ASAS 70 ήδη σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

| Ανταποκρίσεις των Ασθενών με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα σε μία Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο | | |
|---|-----------------------------|-------------------|
| | Ποσοστό ασθενών | |
| Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα Ανταπόκριση | Εικονικό φάρμακο N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 εβδομάδες | 22 | 46 ^α |
| 3 μήνες | 27 | 60 ^α |
| 6 μήνες | 23 | 58 ^α |
| ASAS 50 | | |
| 2 εβδομάδες | 7 | 24 ^α |
| 3 μήνες | 13 | 45 ^α |
| 6 μήνες | 10 | 42 ^α |
| ASAS 70 | | |
| 2 εβδομάδες | 2 | 12 ^β |
| 3 μήνες | 7 | 29 ^β |
| 6 μήνες | 5 | 28 ^β |
| α: p< 0,001, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |
| β: p= 0,002, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |

Από τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά την πρώτη επίσκεψη (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια ανεξάρτητα αν οι ασθενείς ελάμβαναν συνοδό αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στις 2 μικρότερες μελέτες της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Σε μία τέταρτη μελέτη, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο υποδόριες ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως έναντι 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 356 ασθενών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Το προφίλ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος των 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως και των 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ήταν παρόμοιο.

Ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα (Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 215 ενήλικες ασθενείς (τροποποιημένος πληθυσμός πρόθεσης για θεραπεία) με ενεργό Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ (ηλικίας 18 έως 49 ετών), οριζόμενοι ως οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κατηγοριοποίησης της ASAS αναφορικά με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, αλλά δεν πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια κατά New York για την ΑΣ. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερα ΜΣΑΦ. Κατά την διπλά τυφλή περίοδο, οι ασθενείς ελάμβαναν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 40) ήταν η κατά 40% βελτίωση σε τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις παραμέτρους κατά ASAS και η απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοικτή περίοδο, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως για έως και 92 επιπλέον εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν σαρώσεις MRI της ιερολαγόνιας άρθρωσης και της σπονδυλικής στήλης προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της φλεγμονής κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά την εβδομάδα 12 και 104.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με Enbrel οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κριτήρια ASAS 40, ASAS 20 και ASAS 5/6. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με το κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS και το κριτήριο BASDAI 50. Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 12 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Ανταπόκριση αποτελεσματικότητας σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τα καταληκτικά σημεία

| Διπλά τυφλές κλινικές ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 12 | Εικονικό φάρμακο N=106 έως 109* | Enbrel N=103 έως 105* |
|---|------------------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^β |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^γ |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^α |
| Κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS | 11,9 | 24,8 ^γ |
| Κριτήριο BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^β |

* Ορισμένοι ασθενείς δεν παρείχαν πλήρη δεδομένα για κάθε καταληκτικό σημείο

**ASAS= Διεθνής Εταιρεία για την Αξιολόγηση της Σπονδυλαρθρίτιδας (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Δείκτης Bath δραστηριότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

α: $p < 0,001$, β: $< 0,01$ και γ: $< 0,05$, αντίστοιχα μεταξύ του Enbrel και του εικονικού φαρμάκου

Την εβδομάδα 12, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία κατά SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για την ιερολαγόνια άρθρωση, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI για τους ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση ήταν 3,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel (n=95) έναντι 0,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο (n=105) ($p < 0,001$). Την εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη βαθμολογία κατά SPARCC, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI, ήταν, για όλα τα άτομα που τους χορηγήθηκε Enbrel, 4,64 για την ιερολαγόνια άρθρωση (n=153) και 1,40 για τη σπονδυλική στήλη (n=154).

Το Enbrel έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία αξιολογήσεις ποιότητας ζωής και σωματικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων του Λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου Συνολικής κατάστασης της υγείας EuroQol 5D και της βαθμολογίας επιμέρους κλίμακας σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36.

Η κλινική ανταπόκριση μεταξύ των ασθενών με Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel ήταν εμφανής κατά το χρόνο πραγματοποίησης της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε για 2 έτη θεραπείας. Οι βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και τη φυσική λειτουργία διατηρήθηκαν επίσης για 2 έτη θεραπείας. Τα δεδομένα των 2 ετών δεν αποκάλυψαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια. Την εβδομάδα 104, 8 ασθενείς είχαν εξέλξει στην απλή ακτινογραφία σε αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, ενδεικτικό της αξονικής σπονδυλαρθροπάθειας.

Ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Το Enbrel συνιστάται για χρήση σε ασθενείς όπως ορίζεται στην παράγραφο 4.1. Οι ασθενείς του συγκεκριμένου πληθυσμού που «απέτυχαν να ανταποκριθούν» καθορίζονται από μη επαρκή ανταπόκριση (PASI < 50 ή PGA λιγότερο από καλό) ή επιδείνωση της ασθένειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι οποίοι έπαιρναν επαρκή δοσολογία για ικανοποιητικά μεγάλο διάστημα για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση με τουλάχιστον κάθε μία από τις τρεις σημαντικότερες διαθέσιμες συστηματικές θεραπείες.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel έναντι άλλων συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (που ανταποκρίνονται σε άλλες συστηματικές θεραπείες) δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες όπου συγκρίνουν απευθείας το Enbrel με άλλες συστηματικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κύριο κριτήριο της αποτελεσματικότητας και των τεσσάρων μελετών ήταν η αναλογία των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα που πέτυχαν

βαθμολογία PASI 75 (δηλ., τουλάχιστον 75% βελτίωση στην αρχική τιμή της PASI) στις 12 εβδομάδες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ενεργό αλλά κλινικά σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση σε $\geq 10\%$ της περιοχής επιφάνειας του σώματος των ασθενών ηλικίας ≥ 18 χρονών. Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να τους χορηγηθεί δόση 25 mg Enbrel (n=57) ή εικονικό φάρμακο (n=55) δύο φορές εβδομαδιαίως για 24 εβδομάδες.

Στη δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκαν 652 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση όπου χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ένταξης με την πρώτη μελέτη, με την προσθήκη ελάχιστης βαθμολογίας PASI=10 στη δοκιμασία διαλογής. Το Enbrel χορηγήθηκε σε δόσεις των 25 mg μία φορά εβδομαδιαίως, 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικούς μήνες. Κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της διπλά-τυφλής θεραπευτικής περιόδου, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή μια από τις ανωτέρω τρεις δόσεις Enbrel. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ξεκίνησαν τυφλή θεραπεία με Enbrel (25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως) οι ασθενείς στις ενεργείς θεραπευτικές ομάδες συνέχισαν στην 24^η εβδομάδα τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά.

Στη τρίτη μελέτη εκτιμήθηκαν 583 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης στη μελέτη με την δεύτερη μελέτη. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 25 mg ή 50 mg Enbrel, ή εικονικό φάρμακο δύο φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 25 mg Enbrel σε ανοικτή μελέτη δύο φορές εβδομαδιαίως για επιπλέον 24 εβδομάδες.

Στην τέταρτη μελέτη αξιολογήθηκαν 142 ασθενείς και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με την δεύτερη και την τρίτη μελέτη. Οι ασθενείς σε αυτή την μελέτη έλαβαν δόση 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο μία φορά εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες και μετά όλοι οι ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel σε ανοικτή φάση μία φορά εβδομαδιαίως για επιπλέον 12 εβδομάδες.

Στη πρώτη μελέτη, η θεραπευτική ομάδα του Enbrel είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 ανταπόκριση στην 12^η εβδομάδα (30%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Στις 24 εβδομάδες, το 56% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel πέτυχαν PASI 75 συγκριτικά με το 5% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα βασικά αποτελέσματα της δεύτερης, τρίτης και τέταρτης μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανταποκρίσεις Ασθενών με Ψωρίαση στην Δεύτερη, Τρίτη και Τέταρτη Μελέτη

| Ανταπόκριση (%) | Δεύτερη Μελέτη | | | | Τρίτη Μελέτη | | | Τέταρτη Μελέτη | | | |
|---|--|---|----|-----|--------------|--|--|----------------|---|---|----|
| | Εικονικό φάρμακο n = 166 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- 25 mg BIW n n n=16 n=164 =16 =162 4 24 ^η 2 24 ^η 12 ^η εβδ ^α εβδ | | | | Εικονικό φάρμακο n = 193 12 ^η εβδ | ----Enbrel---- 25 mg BIW n= n= n= 196 196 12 ^η 12 ^η εβδ εβδ | | Εικονικό φάρμακο n = 46 12 ^η εβδ | ----Enbrel---- 50 mg QW n = n = 90 96 24 ^η 12 ^η εβδ ^α εβδ | |
| 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 ^β , εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤ 0,0001 έναντι του εικονικού φαρμάκου

α. Στην δεύτερη και τέταρτη μελέτη καμία στατιστική σύγκριση δεν έγινε στο εικονικό φάρμακο στην 24^η εβδομάδα, επειδή η αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου άρχισε να λαμβάνει το Enbrel 25 mg BIW ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως από την 13^η εβδομάδα έως την 24^η εβδομάδα.

β. Dermatologist Static Global Assessment. Εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών ορισμένο ως 0 ή 1 σε κλίμακα 0 έως 5.

Μεταξύ των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel, σημαντικές ανταποκρίσεις σχετικά με το εικονικό φάρμακο ήταν προφανείς κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδων) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας.

Η δεύτερη μελέτη είχε επίσης μια περίοδο διακοπής του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση στο δείκτη PASI στην 24^η εβδομάδα διέκοψαν τη θεραπεία. Μελετήθηκαν οι ασθενείς κατά την περίοδο που δεν λάμβαναν θεραπεία για την επανεμφάνιση (PASI ≥150% της αρχικής τιμής) και για το χρόνο υποτροπής (ορίζεται ως απώλεια τουλάχιστον της μισής από τη βελτίωση που επιτυγχάνθηκε μεταξύ της αρχικής τιμής και της 24^η εβδομάδας). Κατά την περίοδο διακοπής του φαρμάκου, τα συμπτώματα της ψωρίασης επανήλθαν βαθμιαία με διάμεση τιμή χρόνου για την υποτροπή της νόσου 3 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή έξαρσης της νόσου όπως και δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ψωρίαση. Υπήρξαν κάποια στοιχεία για να υποστηριχθεί όφελος επαναλαμβανόμενης θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία.

Στην τρίτη μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών (77%) που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως και μείωσαν τη δόση Enbrel την 12^η εβδομάδα σε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως διατήρησαν την PASI 75 ανταπόκρισή τους έως την 36^η εβδομάδα. Για τους ασθενείς που έλαβαν 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως σε όλη τη μελέτη, η ανταπόκριση PASI 75 συνέχισε να βελτιώνεται μεταξύ της 12^η και 36^η εβδομάδας.

Στην τέταρτη μελέτη, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν Enbrel είχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 τη 12^η εβδομάδα (38%) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (2%) (p<0,0001). Για ασθενείς που έλαβαν 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας συνέχισαν να βελτιώνονται με το 71% των ασθενών να πετυχαίνουν PASI 75 την 24^η εβδομάδα.

Σε μακράς διάρκειας (μέχρι 34 μήνες) ανοιχτές μελέτες όπου το Enbrel χορηγήθηκε χωρίς διακοπή, οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με μελέτες μικρότερης διάρκειας.

Μία ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών δεν έδειξε κανένα χαρακτηριστικό της αρχικής εκτίμησης της νόσου το οποίο θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς στην επιλογή του καταλληλότερου δοσολογικού σχήματος (διακοπτόμενου ή συνεχούς). Συνεπώς, η επιλογή της διακοπτόμενης ή συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να βασισθεί στην κρίση του γιατρού και τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Αντισώματα στο Enbrel

Αντισώματα στην ετανερσέπτη έχουν ανιχνευθεί στον ορό του αίματος μερικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ετανερσέπτη. Αυτά τα αντισώματα ήταν όλα μη εξουδερωτικά και γενικότερα παροδικά. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με εγκεκριμένες δόσεις ετανερσέπτης σε κλινικές δοκιμές μέχρι και 12 μήνες, αθροιστικά, τα ποσοστά των αντισωμάτων αντί-ετανερσέπτης βρέθηκαν περίπου στο 6% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 7,5% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, 2% των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 7% των ασθενών με ψωρίαση, 9,7% ασθενών με παιδιατρική ψωρίαση και 4,8% των ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Η αναλογία των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα στην ετανερσέπτη σε δοκιμές μεγαλύτερης διάρκειας (μέχρι 3,5 έτη) αυξάνεται με το χρόνο, όπως αναμενόταν. Ωστόσο, λόγω της παροδικής φύσης τους, η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης ήταν γενικά μικρότερη από το 7% σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη για την ψωρίαση στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 96 εβδομάδες, η επίπτωση των αντισωμάτων που παρατηρήθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης έφτασε μέχρι 9% περίπου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μία μελέτη αποτελούμενη από δύο περιόδους σε 69 παιδιά με πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν μία ποικιλία των τύπων έναρξης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική έναρξη). Περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 4 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν αντοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς παρέμειναν σε μία σταθερή δόση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή/και πρεδνιζόνη (<0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg σαν ανώτατη δοσολογία). Στην πρώτη περίοδο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 0,4 mg/kg (μέγιστο 25 mg ανά δόση) Enbrel υποδορίως 2 φορές εβδομαδιαίως. Στη δεύτερη περίοδο, οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση την 90^η ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στο Enbrel ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για τέσσερις μήνες και αξιολογήθηκαν για τυχόν έξαρση της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μετρήθηκε κατά ACR Pedi 30, που ορίζεται ως βελτίωση $\geq 30\%$ σε τουλάχιστον τρία από τα έξι και επιδείνωση $\geq 30\%$ σε όχι παραπάνω του ενός από τη βασική ομάδα των 6 κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, που περιλαμβάνει αριθμό ενεργών αρθρώσεων, περιορισμό της κίνησης, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή/κηδεμόνα ή τον γιατρό, αξιολόγηση της λειτουργικότητας και ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως μία επιδείνωση $\geq 30\%$ στα τρία από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτίωση $\geq 30\%$ σε όχι περισσότερα του ενός από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο ενεργές αρθρώσεις.

Στην πρώτη περίοδο της μελέτης, 51 από τους 69 (74%) ασθενείς εκδήλωσαν κλινική ανταπόκριση και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο. Στη δεύτερη περίοδο, 6 από τους 25 (24%) ασθενείς που διατηρήθηκαν στο Enbrel εμφάνισαν έξαρση της νόσου συγκριτικά με 20 από τους 26 (77%) ασθενείς

που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,007$). Από την αρχή της δεύτερης περιόδου, ο μέσος χρόνος έως την έξαρση ήταν ≥ 116 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel και 28 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση στις 90 ημέρες και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, μερικοί από τους ασθενείς παρέμειναν στο Enbrel και συνέχισαν να βελτιώνονται από τον 3^ο έως τον 7^ο μήνα, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν βελτιώθηκαν.

Σε μία ανοικτή μελέτη, επέκτασης ασφάλειας, 58 παιδιατρικοί ασθενείς από την παραπάνω μελέτη (από την ηλικία των 4 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη) συνέχισαν να λαμβάνουν Enbrel για έως και 10 χρόνια. Τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκαν με την μακροχρόνια έκθεση.

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel ως μονοθεραπεία ($n=103$), του Enbrel μαζί με μεθοτρεξάτη ($n=294$) ή της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη ($n=197$) αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 3 ετών από μία βάση δεδομένων ασφάλειας που περιλάμβανε 594 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα 39 εκ των οποίων ήταν ηλικίας 2 έως 3 ετών. Συνολικά, λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (3,8 έναντι 2%) και οι λοιμώξεις που συσχετίστηκαν με τη χρήση της ετανερσέπτης ήταν περισσότερο σοβαρές.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, μίας ομάδας, 60 ασθενείς με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (15 ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών, 23 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών και 22 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών), 38 ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (12 έως 17 ετών) και 29 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (12 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με Enbrel στη δόση των 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενη εβδομαδιαίως επί 12 εβδομάδες. Σε κάθε υπότυπο της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η πλειοψηφία των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια ACR Pedi 30 και παρουσίασε κλινική βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως είναι ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η συνολική εκτίμηση του ιατρού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχιζόμενης θεραπείας με Enbrel στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής ή της μείωσης της συνιστώμενης δόσης του Enbrel μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 211 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (όπως ορίζεται από ένα δείκτη sPGA ≥ 3 σε $\geq 10\%$ του BSA και PASI ≥ 12). Οι υποψήφιοι ασθενείς είχαν ένα ιστορικό χορήγησης φωτοθεραπείας ή συστηματικής θεραπείας ή η νόσος τους ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε τοπική θεραπεία.

Οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Την 12^η εβδομάδα, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel είχαν θετικές αποκρίσεις αποτελεσματικότητας (π.χ. PASI 75) σε σχέση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα Παιδιατρικής κατά Πλάκας Ψωρίασης στις 12 Εβδομάδες

| | Enbrel 0,8 mg/kg μία φορά Εβδομαδιαίως (N = 106) | Εικονικό Φάρμακο (N = 105) |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “καθαρή” ή “ελάχιστη”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Σύντμηση: sPGA-static Physician Global Assessment
α. $p < 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου

Μετά την 12^η εβδομάδα της διπλά τυφλής θεραπείας, όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) μία φορά την εβδομάδα για 24 επιπλέον εβδομάδες. Οι αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της ανοιχτής θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης περιόδου διακοπής της θεραπείας, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (απώλεια της PASI 75 ανταπόκρισης) σε σύγκριση με ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel. Με συνεχιζόμενη θεραπεία, οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι και 48 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel 0,8 mg/kg (έως και 50 mg) άπαξ εβδομαδιαίως αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 2 ετών σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης που περιλάμβανε 181 παιδιατρικά άτομα με κατά πλάκας ψωρίαση, πέραν της μελέτης των 48 εβδομάδων που αναφέρεται παραπάνω. Η μακροχρόνια εμπειρία με το Enbrel ήταν γενικά συγκρίσιμη με την αρχική μελέτη των 48 εβδομάδων και δεν αποκάλυψε κανένα νέο δεδομένο ασφάλειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι τιμές Enbrel στον ορό προσδιορίστηκαν με μία μέθοδο Τεχνικής Ενζυμικού Ανοσοπροσοφητικού Προσδιορισμού (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), η οποία μπορεί να ανιχνεύει μεταβολίτες αντιδρώντες στην ELISA καθώς και το αρχικό συστατικό.

Απορρόφηση

Η ετανερσέπτη απορροφάται αργά από το σημείο της υποδόριας ένεσης, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση μίας απλής δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 76%. Με χορήγηση δύο δόσεων εβδομαδιαίως, αναμένεται ότι οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου διπλάσιες αυτών που παρατηρούνται μετά από απλές δόσεις. Μετά από μία απλή υποδόρια δόση Enbrel των 25 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν $1,65 \pm 0,66$ μg/ml και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν $235 \pm 96,6$ μg•hr/ml.

Το προφίλ της μέσης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ήταν C_{max} της τάξης των 2,4 mg/l έναντι 2,6 mg/l, C_{min} της τάξης των 1,2 mg/l έναντι 1,4 mg/l και μερικό AUC της τάξης των 297 mgh/l έναντι 316 mgh/l για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (n=21) έναντι των 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως (n=16), αντίστοιχα. Σε μια ανοιχτή, μίας δόσης, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπευτικών σκελών σε υγιείς εθελοντές, η ετανερσέπτη χορηγούμενη ως μία άπαξ δόση των 50 mg/ml βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τα AUCs της ετανερσέπτης σε σταθερή κατάσταση ήταν 466 μg x hr/ml και 474 μg x hr/ml για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (N=154) και για τα 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως (N=148), αντίστοιχα.

Κατανομή

Απαιτείται μία δισ-εκθετική καμπύλη για να περιγράψει την συγκέντρωση της ετανερσέπτης έναντι του χρόνου. Ο κεντρικός όγκος κατανομής της ετανερσέπτης είναι 7,6 l, ενώ ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 10,4 l.

Αποβολή

Η ετανερσέπτη αποβάλλεται αργά από το σώμα. Η ημιπερίοδος ζωής είναι μακρά, περίπου 70 ώρες. Η κάθαρση είναι περίπου 0,066 l/hr σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λίγο χαμηλότερη από την τιμή των 0,11 l/hr που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική του Enbrel σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση είναι παρόμοια.

Δεν υπάρχει προφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Γραμμικότητα

Η δοσολογική αναλογικότητα δεν αξιολογήθηκε τυπικά, αλλά δεν υπάρχει προφανής κορεσμός της κάθαρσης σε όλο το εύρος δοσολογιών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αν και υπάρχει αποβολή στα ούρα της ραδιενεργής ουσίας μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης ετανερσέπτης σε ασθενείς και εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας μελετήθηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση των συγκεντρώσεων της ετανερσέπτης στον ορό του γενικού πληθυσμού. Οι μετρήσεις της κάθαρσης και του όγκου σε ασθενείς ηλικίας 65 έως 87 ετών ήταν παρόμοιες των μετρήσεων σε ασθενείς νεότερους των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Σε μία μελέτη Enbrel με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικής πορείας, σε 69 ασθενείς (ηλικίας 4 έως 17 ετών) χορηγήθηκαν 0,4 mg Enbrel/kg δύο φορές εβδομαδιαίως για τρεις μήνες. Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα πιο μικρά παιδιά (ηλικίας 4 ετών) είχαν ελαττωμένη κάθαρση (αυξημένη κάθαρση όταν γίνει προσαρμογή βάσει βάρους) συγκριτικά με τα πιο μεγάλα παιδιά (ηλικίας 12 ετών) και τους ενήλικες. Η χορήγηση ίδιας δοσολογίας συνεπάγεται ότι ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) θα έχουν επίπεδα ορού κοντά σε αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, τα νεώτερα παιδιά θα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 4-17 ετών) έλαβαν 0,8 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 50 mg ανά εβδομάδα) ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 48 εβδομάδες. Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκαν από 1,6 έως 2,1 mcg/ml στις εβδομάδες 12, 24 και 48. Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (που έλαβαν θεραπεία με 0,4 mg/kg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη δόση των 50 mg εβδομαδιαίως). Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν

παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση που ακολούθησαν αγωγή με 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες με Enbrel δεν υπήρξε ένδειξη δόσοπεριοριστικής τοξικότητας ή βλάβης των οργάνων στόχων. Το Enbrel θεωρήθηκε μη γενετοτοξικό από έναν αριθμό *in vitro* και *in vivo* μελετών. Μελέτες καρκινογένεσης και κλασσικές αξιολογήσεις της γονιμότητας και της τοξικότητας μετά τη γέννηση, δεν διεξήχθησαν με το Enbrel εξαιτίας της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα τρωκτικά.

Το Enbrel δεν προκάλεσε θάνατο ή εμφανή σημεία τοξικότητας σε ποντικούς ή αρουραίους μετά μια απλή υποδόρια δόση 2000 mg/kg ή μια απλή ενδοφλέβια δόση 1000 mg/kg. Το Enbrel δεν έδειξε δόσοπεριοριστική τοξικότητα ή τοξικότητα σε όργανα στόχους σε πιθήκους *cynomolgus* μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης (15 mg/kg) δύο φορές εβδομαδιαίως για 4 ή 26 συνεχείς εβδομάδες όπου επέφερε βάσει της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό που ήταν παραπάνω από 27 φορές υψηλότερες από αυτές που λήφθηκαν σε άτομα στη συνιστώμενη δόση των 25 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Χλωριούχο νάτριο
L- Αργινίνη υδροχλωρική
Διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο
Διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Επειδή δεν διατίθενται μελέτες συμβατότητας, το προϊόν αυτό δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Μην καταψύχετε.

Το Enbrel μπορεί να φυλάσσεται σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Σύριγγα από διαυγές γυαλί (γυαλί τύπου I) με ανοξειδωτή βελόνα, ελαστικό κάλυμμα βελόνας και πλαστικό έμβολο. Τα κουτιά περιέχουν 4, 8, 12 ή 24 προγεμισμένες σύριγγες Enbrel και 4, 8, 12 ή 24

τολύπια με οινόπνευμα. Το κάλυμμα της βελόνας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (λατέξ) (βλέπε παράγραφο 4.4). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Σύριγγα από διαυγές γυαλί (γυαλί τύπου I) με ανοξειδωτή βελόνα, ελαστικό κάλυμμα βελόνας και πλαστικό έμβολο. Τα κουτιά περιέχουν 2, 4 ή 12 προγεμισμένες σύριγγες Enbrel και 2, 4 ή 12 τολύπια με οινόπνευμα. Το κάλυμμα της βελόνας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (λατέξ) (βλέπε παράγραφο 4.4). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν την ένεση, η μιας χρήσης προγεμισμένη σύριγγα του Enbrel θα πρέπει να αφήνεται να αποκτήσει την θερμοκρασία δωματίου (περίπου 15 με 30 λεπτά). Το κάλυμμα της βελόνας δεν θα πρέπει να αφαιρείται καθώς η προγεμισμένη σύριγγα αφήνεται να αποκτήσει τη θερμοκρασία δωματίου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό κφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης.

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση του Enbrel δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΙΑΣ ΕΝΕΣΗΣ ENBREL».

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/99/126/013

EU/1/99/126/014

EU/1/99/126/015

EU/1/99/126/026

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/99/126/016

EU/1/99/126/017

EU/1/99/126/018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Φεβρουαρίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 50 mg ετανερσέπτη.

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωοθήκη κινέζικου hamster. Η ετανερσέπτη είναι ένα διμερές μιας χμιαϊκής πρωτεΐνης προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης των όγκων με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1. Το συστατικό Fc αποτελείται από το δακτύλιο, τα τμήματα CH₂ και CH₃, αλλά όχι το τμήμα CH₁ της IgG1. Η ετανερσέπτη περιέχει 934 αμινοξέα και έχει τυπικό μοριακό βάρος περίπου 150 kilodaltons. Η ειδική δραστηριότητα της ετανερσέπτης είναι 1,7 x 10⁶ units/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα, περιλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (εκτός εάν αντενδείκνυται), αποδείχθηκε ανεπαρκής.

Το Enbrel μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

Το Enbrel ενδείκνυται επίσης στη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προοδευτικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Enbrel, χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της πολυαρθρίτιδας (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και της επεκταθείσας ολιγοαρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 2 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

Το Enbrel δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της ενεργούς και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Enbrel έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και μειώνει τον ρυθμό της εξέλιξης της περιφερικής αρθρικής προσβολής, όπως μετρήθηκε ακτινολογικά σε ασθενείς με τύπο της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας της νόσου.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ)

Για τη θεραπεία της σοβαρής ενεργούς αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση στη συνήθη θεραπεία.

Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Θεραπεία ενηλίκων με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, με αντικειμενικά σημεία φλεγμονής, όπως υποδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και/ή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε ενήλικες, που απέτυχαν να ανταποκριθούν ή έχουν αντένδειξη ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλη συστηματική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της φωτοθεραπείας με Ψωραλένιο σε συνδυασμό με υπεριώδη ακτινοβολία τύπου Α (PUVA) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της χρόνιας σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, των οποίων η νόσος είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη από ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας Enbrel και η παρακολούθησή της πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, της κατά πλάκας ψωρίασης ή της παιδιατρικής κατά πλάκας ψωρίασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel, θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Η συσκευή τύπου πέννας Enbrel είναι διαθέσιμη σε περιεκτικότητες των 25 mg και 50 mg. Άλλες συσκευασίες του Enbrel είναι διαθέσιμες στις περιεκτικότητες των 10 mg, 25 mg και 50 mg.

Δοσολογία

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

25 mg Enbrel, χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως, αποτελούν τη συνιστώμενη δόση.

Εναλλακτικά, δόση 50 mg, χορηγούμενη μία φορά εβδομαδιαίως, έχει παρατηρηθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg Enbrel χορηγούμενη δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Για όλες τις ανωτέρω ενδείξεις, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνεχιζόμενη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμάται προσεκτικά σε έναν ασθενή, που δεν έχει ανταποκριθεί εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνιστώμενη δόση Enbrel είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Εναλλακτικά, 50 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέχρι και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα, εάν είναι απαραίτητο, από μια δόση των 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να συνεχιστεί έως ότου επιτευχθεί ύφεση, μέχρι και για 24 εβδομάδες. Συνεχιζόμενη θεραπεία παραπάνω των 24 εβδομάδων μπορεί να χρειασθεί για μερικούς ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες. Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Enbrel, η ίδια καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Η δοσολογία και χορήγηση είναι όμοια με αυτή των ενηλίκων ηλικίας 18-64 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία του Enbrel εξαρτάται από το σωματικό βάρος στους παιδιατρικούς ασθενείς. Οι ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 62,5 kg θα πρέπει να λάβουν ακριβή δόση ανά mg/kg, χρησιμοποιώντας τις μορφές με κόνι και διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα ή τις μορφές με κόνι για ενέσιμο διάλυμα (βλ. κάτω για αναλυτικές οδηγίες). Οι ασθενείς που ζυγίζουν 62,5 kg ή περισσότερο μπορούν να λάβουν σταθερή δόση με την προγεμισμένη σύριγγα ή με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,4 mg/kg (έως το μέγιστο των 25 mg ανά δόση), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ως υποδόρια ένεση με ένα διάστημα 3-4 ημερών να μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων ή 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση μετά από 4 μήνες.

Η περιεκτικότητα των 10 mg του Enbrel μπορεί να κριθεί καταλληλότερη για χορήγηση σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 25 kg.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία βάση δεδομένων ασθενών υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας παιδιών ηλικίας 2 έως 3 ετών είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, όταν λαμβάνουν υποδοριώς δόση 0,8 mg/kg εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά, η χρήση του Enbrel δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες.

Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Enbrel, η ανωτέρω καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε γενικές γραμμές, δεν εφαρμόζεται η χρήση του Enbrel σε παιδιά κάτω των 6 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης κατά πλάκας.

Τρόπος χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με υποδόρια ένεση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πλήρεις οδηγίες για την χορήγηση δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel».

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σηψαιμία ή κίνδυνος σηψαιμίας.

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία Enbrel σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις περιλαμβανομένων των χρόνιων και εντοπισμένων λοιμώξεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Enbrel, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση είναι περίπου 70 ώρες (κυμαίνεται από 7 έως 300 ώρες).

Έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel σοβαρές λοιμώξεις, σηψαιμία, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, λιστερίωση και λεγιονέλλωση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονταν σε βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων). Σε μερικές περιπτώσεις, συγκεκριμένες μυκητιάσεις και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις δεν αναγνωρίστηκαν, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας και μερικές φορές το θάνατο. Στους ασθενείς που αξιολογούνται για λοιμώξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος του ασθενούς για σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. έκθεση σε ενδημικές μυκητιάσεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια καινούργια λοίμωξη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Enbrel πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις δεν έχει αξιολογηθεί. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν τη χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες

καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, όπως ο προχωρημένος ή ο μη καλά ελεγχόμενος διαβήτης.

Φυματίωση

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Enbrel, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενεργούς φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Enbrel, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό και μη ενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου και διαλογής θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, δηλ., δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργός φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Enbrel. Εάν διαγνωστεί μη ενεργός («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντι-φυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση του κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με Enbrel.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Enbrel πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) που είχαν λάβει ταυτόχρονα TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Αυτό περιλαμβάνει αναφορές επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που ήταν αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Enbrel. Οι ασθενείς που διαπιστώνονται θετικοί για HBV λοίμωξη, συνιστάται να συμβουλευονται έναν γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Enbrel χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη HBV λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενεργούς HBV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετές εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών με HBV λοίμωξη με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν HBV λοίμωξη, η χορήγηση του Enbrel θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Επιδείνωση ηπατίτιδας C

Έχουν υπάρξει αναφορές επιδείνωσης της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Η χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας C θα πρέπει να γίνει με προσοχή.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίρρα

Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση Enbrel ως μονοθεραπεία. Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρρα δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν συχνά αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του Enbrel. Στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί αγγειοοίδημα και κνίδωση. Σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί. Εάν συμβεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία.

Το καπάκι της βελόνας της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας περιέχει λάτεξ (ξηρό φυσικό καουτσούκ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας όταν το χειρίζονται ή όταν το Enbrel χορηγείται σε άτομα με γνωστή ή πιθανή ευαισθησία στο λάτεξ.

Ανοσοκαταστολή

Υπάρχει η πιθανότητα για τους TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, να επηρεάσουν τις άμυνες του ασθενή κατά των λοιμώξεων και των κακοηθειών δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει τις κυτταρικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού. Σε μια μελέτη με 49 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία Enbrel, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής της καθυστερημένου-τύπου υπερευαισθησίας, πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών ή αλλαγές σε μέγεθος των δραστικών κυτταρικών πληθυσμών.

Δύο ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ανέπτυξαν ανεμευλογία και σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επακόλουθα. Ασθενείς με σημαντική έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς πρέπει να διακόψουν προσωρινά τη θεραπεία Enbrel και να εξετασθεί η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με Ανοσοσφαιρίνη του έρπητα Ζωστήρα/Ανεμευλογιάς.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν έχει αξιολογηθεί.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Συμπαγείς και αιμοποιητικές κακοήθειες (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος)

Έχουν ληφθεί αναφορές διαφόρων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του μαστού και του πνεύμονα και λέμφωμα) στην μετεγκριτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με TNF-ανταγωνιστές, που υπήρχε και ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν TNF-ανταγωνιστές, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν placebo ήταν μικρότερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, γεγονός το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου.

Με βάση την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων αιμοποιητικών ή συμπαγών κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν μία κακοήθεια.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ασθενείς (ηλικίας έως 22 ετών) οι οποίοι έλαβαν TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία κάτω των 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι μισές περιπτώσεις

περίπου ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφάνισαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες τυπικά συσχετισμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί κίνδυνος για την ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν TNF-ανταγωνιστές.

Καρκίνος του δέρματος

Μελανωματικός και μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά με καρκίνωμα από κύτταρα Merkel σε ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περισσότερες περιπτώσεις NMSC παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εμβολιασμοί

Ζωντανά εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το Enbrel. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, 184 ασθενείς έλαβαν επίσης πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο την 4^η εβδομάδα. Σε αυτήν τη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν Enbrel κατάφεραν να εγείρουν, μέσω των β-κυττάρων, αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση στο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, αλλά οι τίτλοι στο σύνολό τους ήταν μετρίως χαμηλότεροι και λίγοι μόνο ασθενείς είχαν διπλάσια αύξηση στους τίτλους σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν Enbrel. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων

Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Σπάνια περιστατικά πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνια απλαστικής αναιμίας, μερικά από τα οποία είχαν θανατηφόρα κατάληξη, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δυσκρασιών αίματος, που λαμβάνουν Enbrel. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς τους/αυτοί που παρέχουν φροντίδα στους ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά δυσκρασιών αίματος ή λοιμώξεων (π.χ. επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία, ωχρότητα) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Enbrel, θα πρέπει ν' απευθυνθούν αμέσως στον γιατρό τους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται επείγοντως, περιλαμβανομένης και μιας γενικής εξέτασης αίματος. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη δυσκρασίας αίματος, το Enbrel πρέπει να διακόπτεται.

Νευρολογικές διαταραχές

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για περιφερικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain- Barré, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας). Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν δείξει αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου. Όταν συνταγογραφείται το Enbrel σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ή σε άτομα που θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους καθώς και νευρολογική εκτίμηση.

Θεραπεία συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη δεν παρουσίασε απροσδόκητα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας του Enbrel όταν δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοιο με τα προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε μελέτες του Enbrel και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία. Οι μακροχρόνιες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού συνεχίζονται. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του Enbrel μακροχρονίως σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD).

Η χρήση του Enbrel σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία· η κλινική εμπειρία με αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Έχουν υπάρξει επίσης σπάνιες (< 0,1%) αναφορές νεοεμφανισθείσας ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΑ σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης του Enbrel στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διακόπηκαν νωρίς λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Παρόλο που δεν μπορούν να βγουν βέβαια συμπεράσματα, στοιχεία από μια από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή τάση προς επιδείνωση της ΣΚΑ σε όσους ασθενείς χορηγήθηκε Enbrel.

Ηπατίτιδα αλκοολική

Σε μία φάσης II, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 νοσηλεύομενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel ή με εικονικό φάρμακο για μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, το Enbrel δεν ήταν αποτελεσματικό και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά από 6 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Συνεπώς, το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία 89 ενήλικες ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία Enbrel, μέσης διάρκειας 25 μήνες, πέρα από την κλασική (που περιλαμβάνει κυκλοφωσφαμίδη ή μεθοτρεξάτη με γλυκοκορτικοειδή) δεν κατέδειξε ότι το Enbrel αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για κοκκιωμάτωση Wegener. Η επίπτωση των μη-δερματικών κακοηθειών διαφόρων τύπων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel σε σύγκριση με την ελεγχόμενη ομάδα. Το Enbrel δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που θεραπεύονται για διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για διαβήτη, οδηγώντας στην ανάγκη για μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες Φάσης 3 για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς ηλικίας 65 και άνω που λάμβαναν Enbrel

συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων και ειδικά αναφορικά στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εμβολιασμοί

Εάν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς συστήνεται να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας Enbrel (βλ. παράγραφο Εμβολιασμοί πιο πάνω).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ή ανακίνρα ως μονοθεραπεία (ιστορικά δεδομένα).

Επιπλέον, σε μια διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, οι ασθενείς που έλαβαν Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις (7%) και ουδετεροπενία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Enbrel (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίνρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος και επομένως, δε συνιστάται.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν τις καθιερωμένες δόσεις σουλφασαλαζίνης, στις οποίες προστέθηκε Enbrel, οι ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στον μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τις ομάδες που έλαβαν Enbrel ή σουλφασαλαζίνη ως μονοθεραπεία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή πριν χορηγήσουν θεραπεία συνδυασμού με σουλφασαλαζίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις όταν το Enbrel χορηγήθηκε με γλυκοκορτικοειδή, σαλικυλικά (εκτός σουλφασαλαζίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αναλγητικά ή μεθοτρεξάτη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες εμβολιασμού.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες με μεθοτρεξάτη, διγοξίνη ή βαρφαρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο χρήσης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enbrel, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια κατά την ανάπτυξη και δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης στο έμβρυο ή στο νεογνό αρουραίου εξαιτίας της ετανερσέπτης. Οι επιδράσεις της ετανερσέπτης στις εκβάσεις της κύησης έχουν διερευνηθεί σε δύο μελέτες παρατήρησης με κοόρτες. Σε μία μελέτη παρατήρησης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών στις κυήσεις στις οποίες υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη (n=370) κατά το πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά με τις κυήσεις στις οποίες δεν υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη ή σε άλλους TNF-ανταγωνιστές (n=164) (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 2,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,0-5,5). Τα αναφερόμενα είδη σημαντικών γενετικών ανωμαλιών ήταν συμβατά με τα πιο κοινά αναφερόμενα είδη στον γενικό πληθυσμό και δεν αναγνωρίστηκε κάποιο ιδιαίτερο μοτίβο ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο βαθμό εμφάνισης αυτόματης αποβολής, τοκετού νεκρού εμβρύου ή ελασσόνων δυσμορφιών. Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης μητρών πολλών χωρών, η οποία συνέκρινε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης σε γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών της εγκυμοσύνης (n=425) σε σχέση με αυτές που εκτέθηκαν σε μη βιολογικά φάρμακα (n=3.497), δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών (αδρός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων [odds ratio, OR] = 1,22, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,79-1,90, σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 0,96, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,58-1,60) μετά την προσαρμογή για τη χώρα, τη νόσο της μητέρας, τον αριθμό των προηγούμενων τοκετών, την ηλικία της μητέρας και το κάπνισμα στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Αυτή η μελέτη δεν κατέδειξε επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελασσόνων γενετικών ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού, τοκετού νεκρού εμβρύου ή λοιμώξεων κατά το πρώτο έτος της ζωής των βρεφών τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο.

Η ετανερσέπτη διαπερνά τον πλακούντα και έχει εντοπιστεί στον ορό βρεφών, τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστές, ωστόσο, τα βρέφη ενδέχεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η χορήγηση ζωντανών εμβολίων στα βρέφη για 16 εβδομάδες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Enbrel από τη μητέρα γενικά δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί απέκκριση της ετανερσέπτης στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, μετά από υποδόρια χορήγηση, η ετανερσέπτη απεκκρίθηκε στο γάλα και ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών αρουραίων. Επειδή οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το Enbrel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το βρέφος και το όφελος της συνέχισης της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα σχετικά με την περιγεννητική και μετά τη γέννηση τοξικότητα της ετανερσέπτης και για τις δράσεις της ετανερσέπτης στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (όπως πόνος, οίδημα, κνησμός, ερυθρότητα και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης), λοιμώξεις (όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και του δέρματος), αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμός και πυρετός.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί για το Enbrel. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το Enbrel, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου. Σοβαρές λοιμώξεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις εκθέσεις έχουν συμπεριληφθεί θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σήψη. Διάφορες κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, του δέρματος και των λεμφαδένων (λέμφωμα).

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνιες αναφορές απλαστικής αναιμίας. Γεγονότα κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης έχουν παρατηρηθεί σπάνια και πολύ σπάνια, αντίστοιχα, με τη χρήση του Enbrel. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ερυθρηματώδους λύκου, καταστάσεις σχετιζόμενες με λύκο και αγγειίτιδα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή λίστας

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει γίνει κατά σύστημα και σε κάθε σύστημα κατά συχνότητα (αριθμός ασθενών που παρουσίασαν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές $\geq 1/10$ | Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ | Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ | Σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ | Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$ | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|---|--|---|---|---------------------------------|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (συμπεριλ αμ- βάνονται λοιμώξη της άνωτερης αναπνευστ ικής οδού, βρογχίτιδα , κυστίτιδα, λοιμώξη του δέρματος) * | | Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβά- νονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, αρθρίτιδα βακτηριακή, σηψαιμία και παρασιτική λοιμώξη)* | Φυματίωση, ευκαιριακή λοιμώξη (συμπεριλαμβ άνονται διεισδυτικές μυκητιασικές, πρωτοζωικές, βακτηριακές, άτυπες μυκοβακτηρια κές, ιογενείς λοιμώξεις και Λεγιονέλλα)* | | Επανενεργο- ποίηση ηπατίτιδας B, λιστέρια |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (συμπεριλαμβ ά-νονται κύστες και πολύποδες) | | | Μη- μελανωματικός καρκίνος του δέρματος* (βλ. παράγραφο 4.4) | Κακόηθες μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4), λέμφωμα, λευχαιμία | | Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (βλ. παράγραφο 4.4) |
| Διαταραχές του αυτοποιητικού | | | Θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, | Πανκυτταροπε νία* | Απλαστική αναιμία* | Ιστικοκυττά- ρωση αιματοφαγο- |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|--------------------------|---|--|--|-------------------------------|---|
| και του λεμφικού συστήματος | | | ουδετεροπενία | | | κυτταρική (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων) * |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος | | Αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού), ανάπτυξη αυτοαντισω- μάτων* | Αγγειίτιδα (περιλαμβανομέ- νης της αγγειίτιδας θετικών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσμα- τος των ουδετερόφιλων) | Σοβαρές αλλεργικές/αν αφυλακτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβ άνονται αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο ς), σαρκοειδωση | | Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσί- τιδας |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | | | Απομυελινωτι κή δράση στο ΚΝΣ που να υποδεικνύει σκλήρυνση κατά πλάκας ή εντοπισμένη απομυελινωτική ή δράση όπως η οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), εκδηλώσεις περιφερικής απομυελίνωση ς, συμπεριλαμβ νομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας, απομυελινωτικ ής πολυνευροπάθ ειας και πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (βλέπε παράγραφο | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|--------------------------|---------------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| | | | | 4.4), σπασμοί | | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | | Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα | | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | | Επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4) | Πρωτοεμφανιζ όμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4) | | |
| Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | | | Διάμεση πνευμονοπάθει α (συμπεριλαμβ ανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης)* | | |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα* | Αυτοάνοση ηπατίτιδα* | | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | Κνησμός, εξάνθημα | Αγγειοοίδημα, ψωρίαση (συμπεριλαμβα νομένης της πρωτοεμφανιζό μενης ή επιδεινωθείσας και φλυκταινώδους, πρωτίστως παλαμών και πελμάτων), κνίδωση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα | Σύνδρομο Stevens- Johnson, δερματική αγγειίτιδα (συμπεριλαμβ ανομένης της αγγειίτιδας υπερευαισθησί ας), πολύμορφο ερύθημα, λειχηνοειδείς αντιδράσεις | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικο ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | | Δερματικός ερυθηματώδης λύκος, υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθηματώδου ς λύκου | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|---------------------------------|--|---|-------------------------------|---|
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλ- αμ- βάνονται αιμορραγί- α, εκχυμώσεις, ερύθημα, κνησμός, πόνος, οίδημα)* | Πυρεξία | | | | |

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθειες νεοπλασίες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Εκατόν είκοσι εννέα (129) νέες κακοήθειες διαφόρων τύπων παρατηρήθηκαν στους 4.114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel σε κλινικές μελέτες έως και περίπου 6 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών που τους χορηγήθηκε το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην 2 ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη. Οι επιπτώσεις και τα ποσοστά, που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοια με τα αναμενόμενα. Συνολικά αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε κλινικές μελέτες διάρκειας περίπου 2 ετών, στις οποίες συμμετείχαν 240 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel. Σε κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν για περισσότερο από 2 χρόνια με 351 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναφέρθηκαν 6 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Σε μία ομάδα 2.711 ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel σε διπλά-τυφλές και ανοιχτές κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 2,5 ετών, αναφέρθηκαν 30 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας και 43 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Σε μία ομάδα 7.416 ασθενών οι οποίοι έλαβαν Enbrel σε κλινικές μελέτες για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κατά πλάκας ψωρίαση, αναφέρθηκαν 18 περιπτώσεις λεμφώματος.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί διάφορες κακοήθειες νεοπλασίες (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με ρευματικές νόσους που έλαβαν Enbrel είχαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (36% έναντι 9%). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συνήθως συνέβησαν τον πρώτο μήνα. Η μέση διάρκεια ήταν περίπου 3 έως 5 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε θεραπεία στην πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης στις θεραπευτικές ομάδες του Enbrel και η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πήραν τοπικά σκευάσματα, όπως κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά από του στόματος. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αναμνηστικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης χαρακτηριζόμενες από δερματική αντίδραση στο πιο πρόσφατο σημείο της ένεσης και ταυτοχρόνως εμφάνιση αντιδράσεων

σε προγενέστερα σημεία της ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κατά κανόνα παροδικές και δεν επανεμφανίστηκαν με τη θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, περίπου 13,6% των ασθενών που τους χορηγήθηκε Enbrel είχαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έναντι του 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση του Enbrel, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (θανατηφόρες, απειλητικές για τη ζωή ή που απαιτούν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά). Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 6,3% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 μήνες. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν, απόστημα (σε διάφορα σημεία), βακτηριαμία, βρογχίτιδα, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, χολοκυστίτιδα, διάρροια, εκκολπωματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (ύποπτη), γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα-B, έρπητα ζωστήρα, έλκος κάτω άκρου, λοίμωξη στόματος, οστεομυελίτιδα, ωτίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονία, πνευμονοφυρίτιδα, σηψαιμία, σηπτική αρθρίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, μόλυνση του δέρματος, έλκος δέρματος, λοίμωξη του ουροποιητικού σωλήνα, αγγειίτιδα και μόλυνση τραύματος. Στην δύο χρόνων ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε Enbrel ως μονοθεραπεία, είτε μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία ή Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τα ποσοστά των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Ωστόσο, δεν αποκλείεται ότι ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη να συσχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά των λοιμώξεων.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά των λοιμώξεων ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για κατά πλάκας ψωρίαση σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για διάστημα μέχρι 24 εβδομάδες. Σοβαρές λοιμώξεις που συμπεριλάμβαναν κυτταρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, χολοκυστίτιδα, οστεομυελίτιδα, γαστρίτιδα, σκληροκοιτίτιδα, απονευρωσίτιδα (fasciitis) από Στρεπτόκοκκο, μυοσίτιδα, σηπτική καταπληξία, εκκολπωματίτιδα και απόστημα εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις διπλά-τυφλές και ανοιχτές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, 1 ασθενής ανέφερε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Enbrel αναφέρθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι παθογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν βακτήρια, μυκοβακτήρια (συμπεριλαμβανομένου αυτού της φυματίωσης), ιούς και μύκητες. Ορισμένες συνέβησαν εντός μερικών εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που είχαν υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό ενεργών ή χρόνιων λοιμώξεων) επιπρόσθετα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηψαιμία.

Ευκαιριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με το Enbrel έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών, παρασιτικών (συμπεριλαμβανομένων των πρωτοζωικών), ιογενών (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα), βακτηριακών (συμπεριλαμβανομένων των *Listeria* και *Legionella*) και άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν 0,09% για τα 15.402 άτομα που έλαβαν Enbrel. Η διορθωμένη για την έκθεση συχνότητα ήταν 0,06 συμβάματα ανά 100 ασθενο-έτη. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περίπου οι μισές από τις αναφορές περιπτώσεων ευκαιριακών λοιμώξεων παγκοσμίως ήταν διεισδυτικές μυκητιάσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διεισδυτικές μυκητιάσεις περιλάμβαναν *Candida Pneumocystis*, *Aspergillus* και *Histoplasma*. Οι διεισδυτικές μυκητιάσεις αντιπροσώπευαν περισσότερα από τα μισά θανατηφόρα περιστατικά στους ασθενείς που ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Η πλειοψηφία των αναφορών που είχαν θανατηφόρα έκβαση ήταν ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis*, μη καθοριζόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού ενήλικων ασθενών εξετάστηκαν για αυτοαντισώματα σε ποικίλες χρονικές στιγμές. Από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αξιολογήθηκαν για αντιπυρηνικά αντισώματα, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ($\geq 1:40$) ήταν υψηλότερο

στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel (11%) έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5%). Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ήταν επίσης υψηλότερο με την ραδιοανοσοποιητική μέθοδο (15% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και με τη μέθοδο *Crithidia luciliae* (3% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Enbrel και ανέπτυξαν αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα ήταν ομοίως αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Enbrel στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου δεν είναι γνωστή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για ασθενείς, μεταξύ των οποίων και αυτοί με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν αναπτύξει άλλα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθρηματώδους λύκου ή εξανθήματα συμβατά με υποξύ δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο, όπως προέκυψε από την κλινική εικόνα και τη βιοψία.

Πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας, κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,06% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,47% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), κάποια από τα οποία είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία. Το 2% των ασθενών (3/139) εκδήλωσε ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1000/mm³). Ένας ασθενής με ουδετεροπενία εκδήλωσε κυτταρίτιδα, η οποία παρήλθε κατόπιν νοσηλείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,54% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν 4,18% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως συχνή).

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,02% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ήταν 0,24% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Εν γένει, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιας συχνότητας και τύπου με αυτές που εκδηλώθηκαν στους ενήλικες ασθενείς. Οι διαφορές

έναντι των ενηλίκων και άλλες ειδικές παράμετροι παρουσιάζονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 2 έως 18 ετών ήταν εν γένει ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και παρόμοια με εκείνα που συνήθως συναντώνται σε εξωνοσοκομειακούς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλάμβαναν ανεμευλογία με σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επιπλοκές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), σκωληκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κατάθλιψη/διαταραχή της προσωπικότητας, δερματικό έλκος, οισοφαγίτιδα/γαστρίτιδα, σηπτικό σοκ στρεπτόκοκκου τύπου A, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, λοίμωξη των μαλακών μορίων και μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος.

Σε μία μελέτη σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών, 43 εκ των 69 (62%) παιδιών εκδήλωσαν λοίμωξη ενώ λάμβαναν Enbrel κατά τη διάρκεια των 3 μηνών της μελέτης (ανοικτή, κατά το μέρος 1) και η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων ήταν παρόμοια στους 58 ασθενείς που συμπλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας στην παράταση του ανοιχτού μέρους. Το είδος και η αναλογία των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες με αυτές στις μελέτες του Enbrel σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην πλειοψηφία τους ήταν ήπιες. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους 69 ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel για 3 μήνες συγκριτικά με τους 349 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτές περιλάμβαναν πονοκέφαλο (19% των ασθενών, 1,7 συμβάντα ανά έτος-ασθενή), ναυτία (9%, 1,0 συμβάν ανά έτος-ασθενή), κοιλιακός πόνος (19%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή) και έμετος (13%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή).

Υπήρξαν 4 αναφορές συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων σε κλινικές μελέτες νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel, συμπεριλαμβανομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αναφορών ενδεικτικού θετικής επαναπρόκλησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Σε μία μελέτη 48 εβδομάδων, σε 211 παιδιά ηλικίας από 4-17 ετών με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρατηρήθηκε ανάγκη περιορισμού της δοσολογίας λόγω τοξικότητας. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που αξιολογήθηκε ήταν μία ενδοφλέβια δόση εφόδου 32 mg/m² ακολουθούμενη από υποδόριες δόσεις των 16 mg/m² που χορηγήθηκαν δύο φορές εβδομαδιαίως. Ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά λάθος έλαβε μόνος του 62 mg Enbrel υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό αντίδοτο στο Enbrel.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Ογκών-α (TNF-α), κωδικός ATC: L04AB01

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων είναι μία επικρατούσα κυτοκίνη στην φλεγμονώδη διαδικασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων έχει επίσης παρατηρηθεί στον αρθρικό υμένα και στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα καθώς και στον ορό και στον αρθρικό υμένα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στην κατά πλάκας ψωρίαση, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των Τ-κυττάρων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα. Η ετανερσέπτη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει τη βιολογική του δραστηριότητα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη είναι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνδέονται με δύο διακεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων: τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων 55- kilodalton (p55) και 75-kilodalton (p75). Και οι δύο υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων υπάρχουν φυσιολογικά στη μεμβράνη συνδεδεμένοι ή σε διαλυτή μορφή. Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων πιστεύεται ότι ρυθμίζουν τη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη υπάρχουν κυρίως ως ομοτριμερή, με την βιολογική τους δραστηριότητα να εξαρτάται από τη διασταυρούμενη σύνδεση με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι διμερείς διαλυτοί υποδοχείς, όπως η ετανερσέπτη, έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων έναντι των μονομερών υποδοχέων και θεωρούνται πιο ισχυροί ανταγωνιστικοί αναστολείς της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων συνδεδεμένοι με τους κυτταρικούς του υποδοχείς. Επιπλέον, η χρήση της περιοχής Fc μίας ανοσοσφαιρίνης ως στοιχείο σύντηξης στην κατασκευή του διμερούς υποδοχέα προσφέρει πιο μακρύ χρόνο ημιζωής στον ορό.

Μηχανισμός της δράσης

Μεγάλο μέρος της παθολογίας της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και της παθολογίας του δέρματος στην κατά πλάκας ψωρίαση γίνεται με τη μεσολάβηση των προ-φλεγμονωδών μορίων που συνδέονται σε ένα δίκτυο που ελέγχει ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της ετανερσέπτης πιστεύεται ότι είναι η ανταγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τις κυτταρικές αποκρίσεις που διενεργούνται μέσω του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και καθιστώντας τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων βιολογικά ανενεργό. Η ετανερσέπτη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τις βιολογικές αποκρίσεις που ελέγχονται από άλλα μεταγενέστερα μόρια (π.χ. κυτοκίνες, μόρια συγκόλλησης ή πρωτεΐνάσες) τα οποία επάγονται ή ρυθμίζονται από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει στοιχεία από τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με ψωριασική αρθρίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, μία μελέτη σε ενήλικες με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα, τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση, τρεις μελέτες στην νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση.

Ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 234 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα αλλά όχι σε περισσότερα από τέσσερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Χορηγήθηκαν δόσεις Enbrel των 10 mg ή των 25 mg ή εικονικό φάρμακο υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 συνεχείς μήνες. Τα

αποτελέσματα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης εκφράστηκαν σε ποσοστό βελτίωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

Οι ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία Enbrel στους 3 και 6 μήνες από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία εικονικού φαρμάκου (ACR 20: Enbrel 62% και 59%, εικονικό φάρμακο 23% και 11% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα. ACR 50: Enbrel 41% και 40%, εικονικό φάρμακο 8% και 5% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα, $p < 0,01$ Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου, σε όλα τα χρονικά σημεία για την ανταπόκριση ACR 20 και για την ανταπόκριση ACR 50).

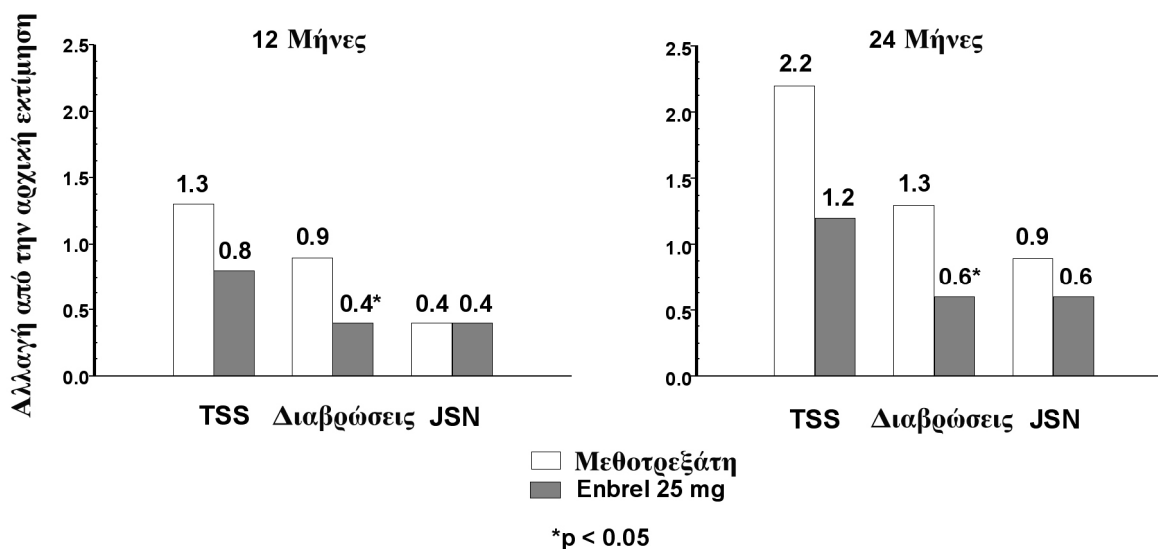
Περίπου το 15% των ατόμων που έλαβαν Enbrel πέτυχαν μία ανταπόκριση ACR 70 τον 3^ο και 6^ο μήνα συγκριτικά με μικρότερο του 5% των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Enbrel, κατά κανόνα οι κλινικές ανταποκρίσεις εμφανίστηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και σχεδόν πάντα συνέβαιναν στους 3 μήνες. Μία δόση ανταπόκρισης έδειξε: τα αποτελέσματα με 10 mg ήταν ενδιάμεσα μεταξύ εικονικού φαρμάκου και των 25 mg. Το Enbrel ήταν σημαντικά καλύτερο απ' ότι το εικονικό φάρμακο σε όλες τις παραμέτρους των ACR κριτηρίων καθώς επίσης και σε άλλες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν περιλαμβάνονταν στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR, όπως η πρωινή ακαμψία. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, χορηγούνταν κάθε 3 μήνες ένα Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας, το οποίο περιλάμβανε ανικανότητα, ζωτικότητα, πνευματική υγεία, γενική κατάσταση της υγείας και κατάσταση της υγείας που σχετίζεται με την αρθρίτιδα. Όλα τα υποκεφάλαια του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν βελτιωμένα στους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με Enbrel συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου στους 3 και 6 μήνες.

Μετά τη διακοπή του Enbrel, κατά κανόνα τα συμπτώματα της αρθρίτιδας επανεμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα. Επανεναρξη της θεραπείας με Enbrel από διακοπές έως και 24 μήνες επέφερε τα ίδια μεγέθη ανταπόκρισης όπως και στους ασθενείς που ελάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων ανοιχτών μελετών. Σε ανοικτές μελέτες παρατεταμένης θεραπείας παρατηρήθηκαν συνεχείς και ανθεκτικές ανταποκρίσεις έως και για 10 έτη όταν οι ασθενείς λάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel συγκρίθηκε με αυτήν της μεθοτρεξάτης σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη με τυφλές ακτινογραφικές εκτιμήσεις ως βασικό κριτήριο, σε 632 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (< διάρκειας 3 ετών), οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Δόσεις των 10 ή 25 mg Enbrel χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι και 24 μήνες. Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης αυξάνονταν προοδευτικά από 7,5 mg την εβδομάδα μέχρι το ανώτερο 20 mg την εβδομάδα για τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της μελέτης και συνέχισαν μέχρι και 24 μήνες. Η κλινική βελτίωση συμπεριλαμβανομένης της έναρξης δράσης εντός 2 εβδομάδων με το Enbrel 25 mg ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στις 2 προηγούμενες μελέτες και διατηρήθηκε μέχρι και 24 μήνες. Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας, με μέσες τιμές HAQ που κυμαίνονταν από 1,4 έως 1,5. Η θεραπεία με το Enbrel των 25 mg είχε σαν αποτέλεσμα ουσιαστική βελτίωση στους 12 μήνες, με περίπου το 44% των ασθενών να καταφέρνει να έχει μια φυσιολογική τιμή HAQ (λιγότερο από 0,5). Αυτό το όφελος διατηρήθηκε και στον δεύτερο χρόνο αυτής της μελέτης.

Σε αυτήν την μελέτη, η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά και εκφράσθηκε σαν αλλαγή στην κλίμακα TSS και στις παραμέτρους της, την τιμή διάβρωσης και την τιμή στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN). Ακτινογραφίες χεριών/καρπών και ποδιών μελετήθηκαν στην αρχή και στους 6, 12 και 24 μήνες. Το Enbrel σε δόση 10 mg είχε σταθερά λιγότερο αποτέλεσμα στη δομική βλάβη συγκριτικά με τη δόση των 25 mg. Το Enbrel των 25 mg ήταν σημαντικά ανώτερο της μεθοτρεξάτης στις τιμές διάβρωσης τόσο στους 12 όσο και στους 24 μήνες. Οι διαφορές σε TSS και JSN δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ της μεθοτρεξάτης και του Enbrel 25 mg. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης σε Ασθενείς με ΡΑ Διάρκειας <3 Χρόνια



Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία (25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως), μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (7,5 έως 20 mg εβδομαδιαίως, μέση δόση 20 mg) και συνδυασμό Enbrel με μεθοτρεξάτη σε παράλληλη χορήγηση, συγκρίθηκαν σε 682 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 5 χρόνια) όπου είχαν λιγότερο από ικανοποιητική ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) εκτός της μεθοτρεξάτης.

Οι ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στα ACR 20, 50 και 70 και βελτιώσεις στις τιμές DAS και HAQ την 24^η και την 52^η εβδομάδα, σε σύγκριση με τους ασθενείς των ομάδων μονοθεραπείας (τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα). Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Αποτελέσματα Κλινικής Αποτελεσματικότητας στους 12 Μήνες: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες έως 20 Χρόνια

| Κριτήριο | Μεθοτρεξάτη (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Μεθοτρεξάτη (n = 231) |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Ανταπόκριση ACR^α | | | |
| 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 | | | |
| Τιμές αρχικής εκτίμησης ^β | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Τιμές 52 ^η εβδομάδα ^β | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Υφεση ^γ | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Αρχική εκτίμηση | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52η εβδομάδα | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

α: Ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 12 μήνες στη μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

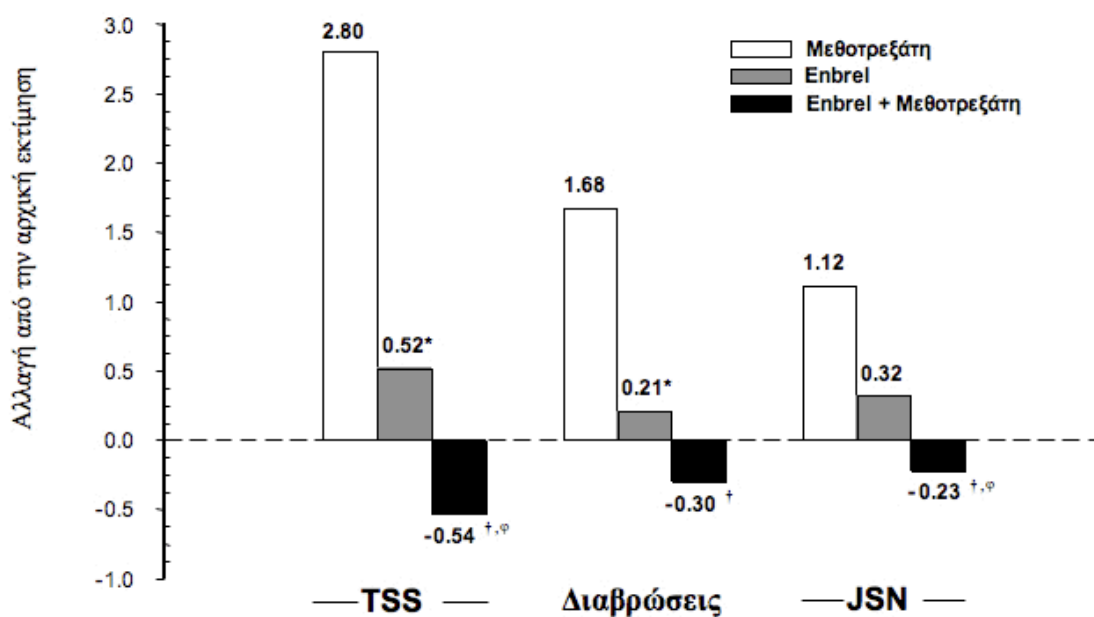
β: Οι μέσες τιμές DAS.

γ: Η ύφεση ορίζεται ως DAS <1,6.

Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: † = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Η ακτινολογική εξέλιξη στους 12 μήνες ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα του Enbrel από ότι στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο συνδυασμός ήταν σημαντικά καλύτερος σε σύγκριση με τις δυο μονοθεραπείες στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με ΡΑ Διάρκειας από 6 Μήνες Έως 20 Χρόνια (Αποτελέσματα 12 Μηνών)



Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: * = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel έναντι μεθοτρεξάτη, † = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες. Παρομοίως, σημαντικά πλεονεκτήματα για μονοθεραπεία με Enbrel συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 24 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με Enbrel και την ομάδα μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (62%, 50% και 36% αντίστοιχα, $p < 0,05$). Η διαφορά μεταξύ Enbrel χορηγούμενο μόνο του και της μεθοτρεξάτης χορηγούμενης μόνη της ήταν επίσης σημαντική ($p < 0,05$). Μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας στη μελέτη, τα αντίστοιχα ποσοστά ασθενών που δεν παρουσίασαν πρόοδο στη νόσο ήταν 78% στην θεραπεία συνδυασμού Enbrel και μεθοτρεξάτης, 70% στην μονοθεραπεία με Enbrel και 61% στην μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο δόσεις των 25 mg υποδόρια ενέσιμα) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 420 ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτήν την μελέτη, 53 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 214 ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως και 153 ασθενείς έλαβαν 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως. Τα προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας και των δύο θεραπευτικών δόσεων Enbrel ήταν συγκρίσιμα την 8^η εβδομάδα όσον αφορά την επίδρασή τους, στα σημεία και στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα δεδομένα της 16^{ης} εβδομάδας δεν έδειξαν συγκρισιμότητα (μη-κατωτερότητα) μεταξύ των δύο θεραπευτικών δοσολογικών σχημάτων. Μια ενιαία 50 mg/ml ένεση του Enbrel βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις του 25 mg/ml.

Ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 205 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών και είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 3 αρθρώσεις με οίδημα και ≥ 3 ευαίσθητες

αρθρώσεις) σε τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες μορφές: (1) περιφερική μεσοφαλαγγική (DIP) συμμετοχή, (2) πολυαρθρική αρθρίτιδα (απουσία ρευματοειδών οζιδίων και παρουσία ψωρίασης), (3) βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans) (4) μη συμμετρική ψωριασική αρθρίτιδα ή (5) αγκύλωση προσομοιάζουσα με σπονδυλίτιδα. Οι ασθενείς είχαν επίσης κατά πλάκας ψωρίαση με βλάβη διαμέτρου ≥ 2 cm, που τους καθιστούσε κατάλληλους για εισαγωγή. Οι ασθενείς είχαν προηγουμένως ακολουθήσει θεραπεία με ΜΣΑΦ (86%), DMARD (80%) και κορτικοστεροειδή (24%). Οι ασθενείς που επί του παρόντος ακολουθούν αγωγή με μεθοτρεξάτη (σταθερή για ≥ 2 μήνες) θα μπορούσαν να συνεχίσουν με σταθερή δόση ≤ 25 mg/εβδομάδα μεθοτρεξάτης. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες. Στο τέλος της διπλά-τυφλής μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν μέρος σε μια μακράς διάρκειας ανοιχτή μελέτη επέκτασης για συνολική διάρκεια μέχρι 2 ετών.

Οι κλινικές ανταποκρίσεις εκφράστηκαν ως ποσοστά ασθενών στους οποίους επετεύχθη η ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 και ποσοστά με βελτίωση των Κριτηρίων Ανταπόκρισης στην Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsARC). Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Ανταπόκριση των Ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα σε μία
Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο**

| Ανταπόκριση στην Ψωριασική Αρθρίτιδα | Ποσοστό ασθενών | |
|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Εικονικό φάρμακο n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Μήνας 3 | 15 | 59 ^β |
| Μήνας 6 | 13 | 50 ^β |
| ACR 50 | | |
| Μήνας 3 | 4 | 38 ^β |
| Μήνας 6 | 4 | 37 ^β |
| ACR 70 | | |
| Μήνας 3 | 0 | 11 ^β |
| Μήνας 6 | 1 | 9 ^γ |
| PsARC | | |
| Μήνας 3 | 31 | 72 ^β |
| Μήνας 6 | 23 | 70 ^β |

a: 25 mg Enbrel υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα

β: p < 0,001, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

γ: p < 0,01, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου

Από τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά τη στιγμή της πρώτης επίσκεψης (4 εβδομάδες) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Το Enbrel υπερέιχε σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου σε όλες τις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου (p < 0,001) και η ανταπόκριση ήταν παρόμοια με ή χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης. Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα εκτιμήθηκε σε κάθε χρονική στιγμή χρησιμοποιώντας το δείκτη μειωμένης ικανότητας της HAQ. Η βαθμολογία στο δείκτη ανικανότητας βελτιώθηκε αισθητά σε όλα τα χρονικά σημεία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα στους οποίους χορηγήθηκε Enbrel, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (p < 0,001).

Οι ακτινολογικές αλλαγές αξιολογήθηκαν στην μελέτη ψωριασικής αρθρίτιδας. Ακτινογραφίες των χεριών και των καρπών λήφθηκαν στη αρχή και τους μήνες 6, 12 και 24. Το τροποποιημένο TSS στους 12 μήνες παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 12 μήνες ήταν υψηλότερο στις ομάδες

του Enbrel συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (73% εναντίον 47%, αντίστοιχα, $p \leq 0,001$). Η επίδραση Enbrel στην ακτινολογική εξέλιξη διατηρήθηκε στους ασθενείς που συνέχισαν την θεραπεία κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Η επιβράδυνση της περιφερικής αρθρικής προσβολής παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική συμμετρική προσβολή των αρθρώσεων.

Μέση (SE) Ετησιοποιημένη Μεταβολή από την Αρχική Αξιολόγηση κατά Total Sharp Score

| Χρόνος Μήνας 12 | Εικονικό Φάρμακο (n=104) 1,00 (0,29) | Ετανερσέπτη (n=101) -0,03 (0,09) ^α |
|--------------------|--|---|
|--------------------|--|---|

SE = τυπικό σφάλμα

α. $p = 0,0001$

Η θεραπεία με Enbrel οδήγησε στη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου και αυτό το όφελος διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης έκθεσης μέχρι 2 έτη.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ψωριασικές αρθροπάθειες που προσομοιάζουν με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και βαριά παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα με εκτεταμένη καταστροφή οστού και χόνδρου (arthritis mutilans), λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη.

Καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα χρησιμοποιώντας 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως ως δοσολογικό σχήμα. Η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος μία φορά εβδομαδιαίως σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών βασίστηκε σε στοιχεία της μελέτης σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα.

Ενήλικες ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα εκτιμήθηκε σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, μελέτες συγκρίνοντας 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως με εικονικό φάρμακο. Ένα σύνολο από 401 ασθενείς εντάχθηκαν, από τους οποίους οι 203 ασθενείς έλαβαν θεραπεία Enbrel. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες (n=277) περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, που ορίστηκε στην κλίμακα οπτικής αναλογίας (VAS) με βαθμολογία ≥ 30 για τη μέση διάρκεια και ένταση της πρωινής δυσκαμψίας καθώς και με βαθμολογία VAS ≥ 30 για τουλάχιστον 2 από τις 3 ακόλουθες παραμέτρους: σφαιρική αξιολόγηση από τον ασθενή, μέση τιμή βαθμολογίας VAS για νυκτερινό οσφυϊκό πόνο και σύνολο οσφυϊκού πόνου, καθώς και ο μέσος όρος 10 ερωτήσεων του λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (BASFI). Ασθενείς που λάμβαναν DMARDs, ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδή μπορούσαν να συνεχίσουν να τα λαμβάνουν σε σταθερές δόσεις. Ασθενείς με πλήρη αγκύλωση της σπονδυλικής στήλης δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Δόσεις 25 mg Enbrel (βάσει των μελετών καθορισμού της δοσολογίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα) ή εικονικό φάρμακο χορηγήθηκαν υποδόρια δυο φορές την εβδομάδα για 6 μήνες σε 138 ασθενείς.

Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 20) ήταν $\geq 20\%$ βελτίωση σε τουλάχιστον 3 από τις 4 παραμέτρους των κριτηρίων ανταπόκρισης για την αξιολόγηση της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ASAS) (σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς, οσφυϊκός πόνος, BASFI και φλεγμονή) και απουσία επιδείνωσης στην εναπομένουσα παράμετρο. Χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ανταπόκρισης στις ASAS 50 και 70 με μια βελτίωση 50% ή 70%, αντίστοιχα.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με το Enbrel είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην κλίμακα ASAS 20, ASAS 50 και ASAS 70 ήδη σε 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

| Ανταποκρίσεις των Ασθενών με Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα σε μία Ελεγχόμενη Δοκιμή με Εικονικό Φάρμακο | | |
|---|-----------------------------|-------------------|
| | Ποσοστό ασθενών | |
| Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα Ανταπόκριση | Εικονικό φάρμακο N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 εβδομάδες | 22 | 46 ^α |
| 3 μήνες | 27 | 60 ^α |
| 6 μήνες | 23 | 58 ^α |
| ASAS 50 | | |
| 2 εβδομάδες | 7 | 24 ^α |
| 3 μήνες | 13 | 45 ^α |
| 6 μήνες | 10 | 42 ^α |
| ASAS 70 | | |
| 2 εβδομάδες | 2 | 12 ^β |
| 3 μήνες | 7 | 29 ^β |
| 6 μήνες | 5 | 28 ^β |
| α: p< 0,001, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |
| β: p= 0,002, Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου | | |

Από τους ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα που έλαβαν Enbrel, η κλινική ανταπόκριση ήταν εμφανής κατά την πρώτη επίσκεψη (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια των 6 μηνών της θεραπείας. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια ανεξάρτητα αν οι ασθενείς ελάμβαναν συνοδό αγωγή κατά την έναρξη της θεραπείας.

Παρόμοια αποτελέσματα επιτεύχθηκαν στις 2 μικρότερες μελέτες της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Σε μία τέταρτη μελέτη, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο υποδόριες ενέσεις των 25 mg) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως έναντι 25 mg Enbrel χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μία διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 356 ασθενών με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Το προφίλ της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του δοσολογικού σχήματος των 50 mg χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως και των 25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ήταν παρόμοιο.

Ενήλικες ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα χωρίς ακτινολογικά ευρήματα (Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ) αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διάρκειας 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 215 ενήλικες ασθενείς (τροποποιημένος πληθυσμός πρόθεσης για θεραπεία) με ενεργό Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ (ηλικίας 18 έως 49 ετών), οριζόμενοι ως οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια κατηγοριοποίησης της ASAS αναφορικά με την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα, αλλά δεν πληρούσαν τα τροποποιημένα κριτήρια κατά New York για την ΑΣ. Οι ασθενείς απαιτούνταν επίσης να έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε δύο ή περισσότερα ΜΣΑΦ. Κατά την διπλά τυφλή περίοδο, οι ασθενείς ελάμβαναν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Το βασικό κριτήριο αποτελεσματικότητας (ASAS 40) ήταν η κατά 40% βελτίωση σε τουλάχιστον τρεις από τις τέσσερις παραμέτρους κατά ASAS και η απουσία επιδείνωσης στην εναπομένονσα παράμετρο. Η διπλά τυφλή περίοδος ακολουθήθηκε από μια ανοικτή περίοδο, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 50 mg εβδομαδιαίως για έως και 92 επιπλέον εβδομάδες. Πραγματοποιήθηκαν σαρώσεις MRI της ιερολαγόνιας άρθρωσης και της σπονδυλικής στήλης προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της φλεγμονής κατά την αρχική αξιολόγηση και κατά την εβδομάδα 12 και 104.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με Enbrel οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα κριτήρια ASAS 40, ASAS 20 και ASAS 5/6. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε επίσης αναφορικά με το κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS και το κριτήριο BASDAI 50. Τα αποτελέσματα της Εβδομάδας 12 φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Ανταπόκριση αποτελεσματικότητας σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τα καταληκτικά σημεία

| Διπλά τυφλές κλινικές ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 12 | Εικονικό φάρμακο N=106 έως 109* | Enbrel N=103 έως 105* |
|---|------------------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^β |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^γ |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^α |
| Κριτήριο μερικής ύφεσης κατά ASAS | 11,9 | 24,8 ^γ |
| Κριτήριο BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^β |

* Ορισμένοι ασθενείς δεν παρείχαν πλήρη δεδομένα για κάθε καταληκτικό σημείο

**ASAS= Διεθνής Εταιρεία για την Αξιολόγηση της Σπονδυλαρθρίτιδας (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

***Δείκτης Bath δραστηριότητας νόσου αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

α: $p < 0,001$, β: $< 0,01$ και γ: $< 0,05$, αντίστοιχα μεταξύ του Enbrel και του εικονικού φαρμάκου

Την εβδομάδα 12, υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία κατά SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada - Καναδική Ερευνητική Κοινοπραξία για τη Σπονδυλαρθρίτιδα) για την ιερολαγόνια άρθρωση, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI για τους ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση ήταν 3,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel (n=95) έναντι 0,8 για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο (n=105) ($p < 0,001$). Την εβδομάδα 104, η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη βαθμολογία κατά SPARCC, όπως μετρήθηκε μέσω σάρωσης MRI, ήταν, για όλα τα άτομα που τους χορηγήθηκε Enbrel, 4,64 για την ιερολαγόνια άρθρωση (n=153) και 1,40 για τη σπονδυλική στήλη (n=154).

Το Enbrel έδειξε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις περισσότερες σχετιζόμενες με την υγεία αξιολογήσεις ποιότητας ζωής και σωματικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων του Λειτουργικού δείκτη Bath αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), της βαθμολογίας του ερωτηματολογίου Συνολικής κατάστασης της υγείας EuroQol 5D και της βαθμολογίας επιμέρους κλίμακας σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36.

Η κλινική ανταπόκριση μεταξύ των ασθενών με Αξ ΣΠΑ-ΧΑΕ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Enbrel ήταν εμφανής κατά το χρόνο πραγματοποίησης της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδες) και διατηρήθηκε για 2 έτη θεραπείας. Οι βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και τη φυσική λειτουργία διατηρήθηκαν επίσης για 2 έτη θεραπείας. Τα δεδομένα των 2 ετών δεν αποκάλυψαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια. Την εβδομάδα 104, 8 ασθενείς είχαν εξέλξει στην απλή ακτινογραφία σε αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2, σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης, ενδεικτικό της αξονικής σπονδυλαρθροπάθειας.

Ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Το Enbrel συνιστάται για χρήση σε ασθενείς όπως ορίζεται στην παράγραφο 4.1. Οι ασθενείς του συγκεκριμένου πληθυσμού που «απέτυχαν να ανταποκριθούν» καθορίζονται από μη επαρκή ανταπόκριση (PASI < 50 ή PGA λιγότερο από καλό) ή επιδείνωση της ασθένειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και οι οποίοι έπαιρναν επαρκή δοσολογία για ικανοποιητικά μεγάλο διάστημα για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση με τουλάχιστον κάθε μία από τις τρεις σημαντικότερες διαθέσιμες συστηματικές θεραπείες.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel έναντι άλλων συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (που ανταποκρίνονται σε άλλες συστηματικές θεραπείες) δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες όπου συγκρίνουν απευθείας το Enbrel με άλλες συστηματικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κύριο κριτήριο της αποτελεσματικότητας και των τεσσάρων μελετών ήταν η αναλογία των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα που πέτυχαν

βαθμολογία PASI 75 (δηλ., τουλάχιστον 75% βελτίωση στην αρχική τιμή της PASI) στις 12 εβδομάδες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ενεργό αλλά κλινικά σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση σε $\geq 10\%$ της περιοχής επιφάνειας του σώματος των ασθενών ηλικίας ≥ 18 χρονών. Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να τους χορηγηθεί δόση 25 mg Enbrel (n=57) ή εικονικό φάρμακο (n=55) δύο φορές εβδομαδιαίως για 24 εβδομάδες.

Στη δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκαν 652 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση όπου χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ένταξης με την πρώτη μελέτη, με την προσθήκη ελάχιστης βαθμολογίας PASI=10 στη δοκιμασία διαλογής. Το Enbrel χορηγήθηκε σε δόσεις των 25 mg μία φορά εβδομαδιαίως, 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικούς μήνες. Κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της διπλά-τυφλής θεραπευτικής περιόδου, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή μια από τις ανωτέρω τρεις δόσεις Enbrel. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ξεκίνησαν τυφλή θεραπεία με Enbrel (25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως) οι ασθενείς στις ενεργείς θεραπευτικές ομάδες συνέχισαν στην 24^η εβδομάδα τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά.

Στη τρίτη μελέτη εκτιμήθηκαν 583 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης στη μελέτη με την δεύτερη μελέτη. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 25 mg ή 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο δύο φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 25 mg Enbrel σε ανοικτή μελέτη δύο φορές εβδομαδιαίως για επιπλέον 24 εβδομάδες.

Στην τέταρτη μελέτη αξιολογήθηκαν 142 ασθενείς και είχε παρόμοια κριτήρια ένταξης με την δεύτερη και την τρίτη μελέτη. Οι ασθενείς σε αυτή την μελέτη έλαβαν δόση 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο μία φορά εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες και μετά όλοι οι ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel σε ανοικτή φάση μία φορά εβδομαδιαίως για επιπλέον 12 εβδομάδες.

Στη πρώτη μελέτη, η θεραπευτική ομάδα του Enbrel είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 ανταπόκριση στην 12^η εβδομάδα (30%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Στις 24 εβδομάδες, το 56% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel πέτυχαν PASI 75 συγκριτικά με το 5% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα βασικά αποτελέσματα της δεύτερης, τρίτης και τέταρτης μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανταποκρίσεις Ασθενών με Ψωρίαση στην Δεύτερη, Τρίτη και Τέταρτη Μελέτη

| | Δεύτερη Μελέτη | | | | | Τρίτη Μελέτη | | | Τέταρτη Μελέτη | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|---|------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|---|
| | Εικονικό φάρμακο n = | -----Enbrel----- | | | | Εικονικό φάρμακο n = | -----Enbrel----- | | Εικονικό φάρμακο n = | -----Enbrel----- | |
| | | 25 mg BIW | 50 mg BIW | 25 mg BIW | 50 mg BIW | | 25 mg BIW | 50 mg BIW | | 50 mg QW | 50 mg QW |
| Ανταπόκριση (%) | 166 12 ⁿ εβδ | n =162 12 ⁿ εβδ | n =162 24 ⁿ εβδ ^α | n=16 4 εβδ | n=16 4 εβδ ^α | 193 12 ⁿ εβδ | n=196 12 ⁿ εβδ | n = 196 12 ⁿ εβδ | n = 46 12 ⁿ εβδ | n = 90 96 12 ⁿ εβδ | n = 90 24 ⁿ εβδ ^α |
| 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 β, εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤ 0,0001 έναντι του εικονικού φαρμάκου

α. Στην δεύτερη και τέταρτη μελέτη καμία στατιστική σύγκριση δεν έγινε στο εικονικό φάρμακο στην 24ⁿ εβδομάδα, επειδή η αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου άρχισε να λαμβάνει το Enbrel 25 mg BIW ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως από την 13ⁿ εβδομάδα έως την 24ⁿ εβδομάδα.

β. Dermatologist Static Global Assessment. Εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών ορισμένο ως 0 ή 1 σε κλίμακα 0 έως 5.

Μεταξύ των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel, σημαντικές ανταποκρίσεις σχετικά με το εικονικό φάρμακο ήταν προφανείς κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδων) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας.

Η δεύτερη μελέτη είχε επίσης μια περίοδο διακοπής του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση στο δείκτη PASI στην 24ⁿ εβδομάδα διέκοψαν τη θεραπεία. Μελετήθηκαν οι ασθενείς κατά την περίοδο που δεν λάμβαναν θεραπεία για την επανεμφάνιση (PASI ≥150% της αρχικής τιμής) και για το χρόνο υποτροπής (ορίζεται ως απώλεια τουλάχιστον της μισής από τη βελτίωση που επιτυγχάνθηκε μεταξύ της αρχικής τιμής και της 24ⁿ εβδομάδας). Κατά την περίοδο διακοπής του φαρμάκου, τα συμπτώματα της ψωρίασης επανήλθαν βαθμιαία με διάμεση τιμή χρόνου για την υποτροπή της νόσου 3 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή έξαρσης της νόσου όπως και δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ψωρίαση. Υπήρξαν κάποια στοιχεία για να υποστηριχθεί όφελος επαναλαμβανόμενης θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία.

Στην τρίτη μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών (77%) που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως και μείωσαν τη δόση Enbrel την 12ⁿ εβδομάδα σε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως διατήρησαν την PASI 75 ανταπόκρισή τους έως την 36ⁿ εβδομάδα. Για τους ασθενείς που έλαβαν 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως σε όλη τη μελέτη, η ανταπόκριση PASI 75 συνέχισε να βελτιώνεται μεταξύ της 12ⁿ και 36ⁿ εβδομάδας.

Στην τέταρτη μελέτη, η ομάδα των ασθενών που έλαβαν Enbrel είχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 τη 12ⁿ εβδομάδα (38%) σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (2%) (p<0,0001). Για ασθενείς που έλαβαν 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, οι ανταποκρίσεις αποτελεσματικότητας συνέχισαν να βελτιώνονται με το 71% των ασθενών να πετυχαίνουν PASI 75 την 24ⁿ εβδομάδα.

Σε μακράς διάρκειας (μέχρι 34 μήνες) ανοιχτές μελέτες όπου το Enbrel χορηγήθηκε χωρίς διακοπή, οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με μελέτες μικρότερης διάρκειας.

Μία ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών δεν έδειξε κανένα χαρακτηριστικό της αρχικής εκτίμησης της νόσου το οποίο θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς στην επιλογή του καταλληλότερου δοσολογικού σχήματος (διακοπτόμενου ή συνεχούς). Συνεπώς, η επιλογή της διακοπτόμενης ή συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να βασισθεί στην κρίση του γιατρού και τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Αντισώματα στο Enbrel

Αντισώματα στην ετανερσέπτη έχουν ανιχνευθεί στον ορό του αίματος μερικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ετανερσέπτη. Αυτά τα αντισώματα ήταν όλα μη εξουδερωτικά και γενικότερα παροδικά. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με εγκεκριμένες δόσεις ετανερσέπτης σε κλινικές δοκιμές μέχρι και 12 μήνες, αθροιστικά, τα ποσοστά των αντισωμάτων αντί-ετανερσέπτης βρέθηκαν περίπου στο 6% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 7,5% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, 2% των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 7% των ασθενών με ψωρίαση, 9,7% ασθενών με παιδιατρική ψωρίαση και 4,8% των ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Η αναλογία των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα στην ετανερσέπτη σε δοκιμές μεγαλύτερης διάρκειας (μέχρι 3,5 έτη) αυξάνεται με το χρόνο, όπως αναμενόταν. Ωστόσο, λόγω της παροδικής φύσης τους, η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης ήταν γενικά μικρότερη από το 7% σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη για την ψωρίαση στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 96 εβδομάδες, η επίπτωση των αντισωμάτων που παρατηρήθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης έφτασε μέχρι 9% περίπου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μία μελέτη αποτελούμενη από δύο περιόδους σε 69 παιδιά με πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, που παρουσίαζαν μία ποικιλία των τύπων έναρξης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική έναρξη). Περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 4 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθριτιδικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν αντοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς παρέμειναν σε μία σταθερή δόση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή/και πρεδνιζόνη (<0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg σαν ανώτατη δοσολογία). Στην πρώτη περίοδο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 0,4 mg/kg (μέγιστο 25 mg ανά δόση) Enbrel υποδορίως 2 φορές εβδομαδιαίως. Στη δεύτερη περίοδο, οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση την 90^η ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στο Enbrel ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για τέσσερις μήνες και αξιολογήθηκαν για τυχόν έξαρση της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μετρήθηκε κατά ACR Pedi 30, που ορίζεται ως βελτίωση $\geq 30\%$ σε τουλάχιστον τρία από τα έξι και επιδείνωση $\geq 30\%$ σε όχι παραπάνω του ενός από τη βασική ομάδα των 6 κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, που περιλαμβάνει αριθμό ενεργών αρθρώσεων, περιορισμό της κίνησης, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή/κηδεμόνα ή τον γιατρό, αξιολόγηση της λειτουργικότητας και ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως μία επιδείνωση $\geq 30\%$ στα τρία από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτίωση $\geq 30\%$ σε όχι περισσότερα του ενός από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο ενεργές αρθρώσεις.

Στη πρώτη περίοδο της μελέτης, 51 από τους 69 (74%) ασθενείς εκδήλωσαν κλινική ανταπόκριση και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο. Στη δεύτερη περίοδο, 6 από τους 25 (24%) ασθενείς που διατηρήθηκαν στο Enbrel εμφάνισαν έξαρση της νόσου συγκριτικά με 20 από τους 26 (77%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,007$). Από την αρχή της δεύτερης περιόδου, ο μέσος χρόνος έως την έξαρση ήταν ≥ 116 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel και 28 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση στις 90 ημέρες και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, μερικοί από τους ασθενείς παρέμειναν στο Enbrel και συνέχισαν να βελτιώνονται από τον 3^ο έως τον 7^ο μήνα, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν βελτιώθηκαν.

Σε μία ανοικτή μελέτη, επέκτασης ασφάλειας, 58 παιδιατρικοί ασθενείς από την παραπάνω μελέτη (από την ηλικία των 4 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη) συνέχισαν να λαμβάνουν Enbrel για έως και 10 χρόνια. Τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκαν με την μακροχρόνια έκθεση.

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel ως μονοθεραπεία ($n=103$), του Enbrel μαζί με μεθοτρεξάτη ($n=294$) ή της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη ($n=197$) αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 3 ετών από μία βάση δεδομένων ασφάλειας που περιλάμβανε 594 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα 39 εκ των οποίων ήταν ηλικίας 2 έως 3 ετών. Συνολικά, λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (3,8 έναντι 2%) και οι λοιμώξεις που συσχετίστηκαν με τη χρήση της ετανερσέπτης ήταν περισσότερο σοβαρές.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, μίας ομάδας, 60 ασθενείς με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (15 ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών, 23 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών και 22 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών), 38 ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (12 έως 17 ετών) και 29 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (12 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με Enbrel στη δόση των 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενη εβδομαδιαίως επί 12 εβδομάδες. Σε κάθε υπότυπο της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η πλειοψηφία των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια ACR Pedi 30 και παρουσίασε κλινική βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως είναι ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η συνολική εκτίμηση του ιατρού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχιζόμενης θεραπείας με Enbrel στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής ή της μείωσης της συνιστώμενης δόσης του Enbrel μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 211 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (όπως ορίζεται από ένα δείκτη sPGA ≥ 3 σε $\geq 10\%$ του BSA και PASI ≥ 12). Οι υποψηφίοι ασθενείς είχαν ένα ιστορικό χορήγησης φωτοθεραπείας ή συστηματικής θεραπείας ή η νόσος τους ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε τοπική θεραπεία.

Οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Την 12^η εβδομάδα, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel είχαν θετικές αποκρίσεις αποτελεσματικότητας (π.χ. PASI 75) σε σχέση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα Παιδιατρικής κατά Πλάκας Ψωρίασης στις 12 Εβδομάδες

| | Enbrel 0,8 mg/kg μία φορά Εβδομαδιαίως (N = 106) | Εικονικό Φάρμακο (N = 105) |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “καθαρή” ή “ελάχιστη”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Σύντμηση: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου

Μετά την 12^η εβδομάδα της διπλά τυφλής θεραπείας, όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) μία φορά την εβδομάδα για 24 επιπλέον εβδομάδες. Οι αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της ανοιχτής θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης περιόδου διακοπής της θεραπείας, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (απώλεια της PASI 75 ανταπόκρισης) σε σύγκριση με ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel. Με συνεχιζόμενη θεραπεία, οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι και 48 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel 0,8 mg/kg (έως και 50 mg) άπαξ εβδομαδιαίως αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 2 ετών σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης που περιλάμβανε 181 παιδιατρικά άτομα με κατά πλάκας ψωρίαση, πέραν της μελέτης των 48 εβδομάδων που αναφέρεται παραπάνω. Η μακροχρόνια εμπειρία με το Enbrel ήταν γενικά συγκρίσιμη με την αρχική μελέτη των 48 εβδομάδων και δεν αποκάλυψε κανένα νέο δεδομένο ασφάλειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι τιμές Enbrel στον ορό προσδιορίστηκαν με μία μέθοδο Τεχνικής Ενζυμικού Ανοσοπροσοφορητικού Προσδιορισμού (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), η οποία μπορεί να ανιχνεύει μεταβολίτες αντιδρώντες στην ELISA καθώς και το αρχικό συστατικό.

Απορρόφηση

Η ετανερσέπτη απορροφάται αργά από το σημείο της υποδόριας ένεσης, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση μίας απλής δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 76%. Με χορήγηση δύο δόσεων εβδομαδιαίως, αναμένεται ότι οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου διπλάσιες αυτών που παρατηρούνται μετά από απλές δόσεις. Μετά από μία απλή υποδόρια δόση Enbrel των 25 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν $1,65 \pm 0,66$ μg/ml και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν $235 \pm 96,6$ μg•hr/ml.

Το προφίλ της μέσης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ήταν C_{max} της τάξης των 2,4 mg/l έναντι 2,6 mg/l, C_{min} της τάξης των 1,2 mg/l έναντι 1,4 mg/l και μερικό AUC της τάξης των 297 mgh/l έναντι 316 mgh/l για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (n=21) έναντι των 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως (n=16), αντίστοιχα. Σε μια ανοιχτή, μίας δόσης, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπευτικών σκελών σε υγιείς εθελοντές, η ετανερσέπτη χορηγούμενη ως μία άπαξ δόση των 50 mg/ml βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τα AUCs της ετανερσέπτης σε σταθερή κατάσταση ήταν 466 μg x hr/ml και 474 μg x hr/ml για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (N=154) και για τα 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως (N=148), αντίστοιχα.

Κατανομή

Απαιτείται μία δισ-εκθετική καμπύλη για να περιγράψει την συγκέντρωση της ετανερσέπτης έναντι του χρόνου. Ο κεντρικός όγκος κατανομής της ετανερσέπτης είναι 7,6 l, ενώ ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 10,4 l.

Αποβολή

Η ετανερσέπτη αποβάλλεται αργά από το σώμα. Η ημιπερίοδος ζωής είναι μακρά, περίπου 70 ώρες. Η κάθαρση είναι περίπου 0,066 l/hr σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λίγο χαμηλότερη από την τιμή των 0,11 l/hr που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική του Enbrel σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση είναι παρόμοια.

Δεν υπάρχει προφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Γραμμικότητα

Η δοσολογική αναλογικότητα δεν αξιολογήθηκε τυπικά, αλλά δεν υπάρχει προφανής κορεσμός της κάθαρσης σε όλο το εύρος δοσολογιών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αν και υπάρχει αποβολή στα ούρα της ραδιενεργής ουσίας μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης ετανερσέπτης σε ασθενείς και εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηλικιωμένοι

Η επίδραση της προχωρημένης ηλικίας μελετήθηκε με φαρμακοκινητική ανάλυση των συγκεντρώσεων της ετανερσέπτης στον ορό του γενικού πληθυσμού. Οι μετρήσεις της κάθαρσης και του όγκου σε ασθενείς ηλικίας 65 έως 87 ετών ήταν παρόμοιες των μετρήσεων σε ασθενείς νεότερους των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Σε μία μελέτη Enbrel με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικής πορείας, σε 69 ασθενείς (ηλικίας 4 έως 17 ετών) χορηγήθηκαν 0,4 mg Enbrel/kg δύο φορές εβδομαδιαίως για τρεις μήνες. Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα πιο μικρά παιδιά (ηλικίας 4 ετών) είχαν ελαττωμένη κάθαρση (αυξημένη κάθαρση όταν γίνει προσαρμογή βάσει βάρους) συγκριτικά με τα πιο μεγάλα παιδιά (ηλικίας 12 ετών) και τους ενήλικες. Η χορήγηση ίδιας δοσολογίας συνεπάγεται ότι ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών) θα έχουν επίπεδα ορού κοντά σε αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, τα νεώτερα παιδιά θα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 4-17 ετών) έλαβαν 0,8 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 50 mg ανά εβδομάδα) ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 48 εβδομάδες. Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκαν από 1,6 έως 2,1 mcg/ml στις εβδομάδες 12, 24 και 48. Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (που έλαβαν θεραπεία με 0,4 mg/kg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη δόση των 50 mg εβδομαδιαίως). Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν

παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση που ακολούθησαν αγωγή με 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες με Enbrel δεν υπήρξε ένδειξη δόσοπεριοριστικής τοξικότητας ή βλάβης των οργάνων στόχων. Το Enbrel θεωρήθηκε μη γενετοτοξικό από έναν αριθμό *in vitro* και *in vivo* μελετών. Μελέτες καρκινογένεσης και κλασσικές αξιολογήσεις της γονιμότητας και της τοξικότητας μετά τη γέννηση, δεν διεξήχθησαν με το Enbrel εξαιτίας της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα τρωκτικά.

Το Enbrel δεν προκάλεσε θάνατο ή εμφανή σημεία τοξικότητας σε ποντικούς ή αρουραίους μετά μια απλή υποδόρια δόση 2000 mg/kg ή μια απλή ενδοφλέβια δόση 1000 mg/kg. Το Enbrel δεν έδειξε δόσοπεριοριστική τοξικότητα ή τοξικότητα σε όργανα στόχους σε πιθήκους *cynomolgus* μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης (15 mg/kg) δύο φορές εβδομαδιαίως για 4 ή 26 συνεχείς εβδομάδες όπου επέφερε βάσει της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό που ήταν παραπάνω από 27 φορές υψηλότερες από αυτές που λήφθηκαν σε άτομα στη συνιστώμενη δόση των 25 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Χλωριούχο νάτριο
L- Αργινίνη υδροχλωρική
Διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο
Διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Επειδή δεν διατίθενται μελέτες συμβατότητας, το προϊόν αυτό δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).
Μην καταψύχετε.

Το Enbrel μπορεί να φυλάσσεται σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (MYCLIC) περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα των 25 mg του Enbrel. Η σύριγγα εντός της συσκευής τύπου πένας είναι από διαυγές γυαλί τύπου I με ανοξειδωτή βελόνα 27 gauge, ελαστικό κάλυμμα βελόνας και πλαστικό έμβολο. Το καπάκι της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (ένα παράγωγο του λατέξ). Βλέπε παράγραφο 4.4.

Τα κουτιά περιέχουν 4, 8 ή 24 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας Enbrel με 4, 8 ή 24 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (MYCLIC) περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα των 50 mg του Enbrel. Η σύριγγα εντός της συσκευής τύπου πένας είναι από διαυγές γυαλί τύπου I με ανοξειδωτή βελόνα 27 gauge, ελαστικό κάλυμμα βελόνας και πλαστικό έμβολο. Το καπάκι της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό καουτσούκ (ένα παράγωγο του λατέξ). Βλέπε παράγραφο 4.4.

Τα κουτιά περιέχουν 2, 4 ή 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας Enbrel με 2, 4 ή 12 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Πριν την ένεση, οι μιας χρήσης προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας του Enbrel θα πρέπει να αφήνονται να αποκτήσουν τη θερμοκρασία δωματίου (περίπου 15 με 30 λεπτά). Το κάλυμμα της βελόνας δεν θα πρέπει να αφαιρείται καθώς η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αφήνεται να αποκτήσει τη θερμοκρασία δωματίου. Κοιτάζοντας μέσω του παράθυρου ελέγχου το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης.

Πλήρεις οδηγίες για τη χορήγηση του Enbrel περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel».

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/99/126/023
EU/1/99/126/024
EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Φεβρουαρίου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 mg ετανερσέπτη. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 10 mg/ml ετανερσέπτης.

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης p75 Fc και περιλαμβάνει τον ανθρώπινο υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων, παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωσθήκη κινέζικου hamster. Η ετανερσέπτη είναι ένα διμερές μιας χμιαρικής πρωτεΐνης προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης των όγκων με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG1. Το συστατικό Fc αποτελείται από το δακτύλιο, τα τμήματα CH₂ και CH₃, αλλά όχι το τμήμα CH₁ της IgG1. Η ετανερσέπτη περιέχει 934 αμινοξέα και έχει τυπικό μοριακό βάρος περίπου 150 kilodaltons. Η ειδική δραστηριότητα της ετανερσέπτης είναι 1,7 x 10⁶ units/mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο).

Η κόνις είναι λευκή. Ο διαλύτης είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Για τη θεραπεία της πολυαρθρίτιδας (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και της επεκταθείσας ολιγοαρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 2 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη.

Θεραπεία της αρθρίτιδας σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα σε εφήβους από την ηλικία των 12 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση ή έδειξαν μη ανεκτικότητα στη συμβατική θεραπεία.

Το Enbrel δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση

Για τη θεραπεία της χρόνιας σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, των οποίων η νόσος είναι ανεπαρκώς ελεγχόμενη από ή έχουν μη ανεκτικότητα σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας Enbrel και η παρακολούθησή της πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της παιδιατρικής κατά πλάκας ψωρίασης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel, θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Δοσολογία

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προϊόν των 10 mg προορίζεται για παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί δόση ίση ή μικρότερη των 10 mg. Κάθε φιαλίδιο του Enbrel 10 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία φορά στον κάθε ασθενή, ενώ το υπολειπόμενο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,4 mg/kg (έως το μέγιστο των 25 mg ανά δόση), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ως υποδόρια ένεση με ένα διάστημα 3-4 ημερών να μεσολαβεί μεταξύ των δόσεων ή 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση μετά από 4 μήνες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας από μία βάση δεδομένων ασθενών υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας παιδιών ηλικίας 2 έως 3 ετών είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, όταν λαμβάνουν υποδοριώς δόση 0,8 mg/kg εβδομαδιαίως (βλέπε παράγραφο 5.1).

Γενικά, η χρήση του Enbrel δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών για την ένδειξη της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 24 εβδομάδες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν έχουν ανταπόκριση μετά από 12 εβδομάδες.

Εάν χρειαστεί επανάληψη της θεραπείας με Enbrel, η ανωτέρω καθοδήγηση σχετικά με τη διάρκεια θεραπείας πρέπει να ακολουθηθεί. Η δόση πρέπει να είναι 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε γενικές γραμμές, δεν εφαρμόζεται η χρήση του Enbrel σε παιδιά κάτω των 6 ετών για την ένδειξη της ψωρίασης κατά πλάκας.

Τρόπος χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με υποδόρια ένεση. Το Enbrel κόνις για ενέσιμο διάλυμα πρέπει να ανασυσταθεί σε 1 ml διαλύτη πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πλήρεις οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ανασυσταμένου φιαλιδίου Enbrel δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σηψαιμία ή κίνδυνος σηψαιμίας.

Δεν πρέπει να αρχίζει θεραπεία Enbrel σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων των χρόνιων και εντοπισμένων λοιμώξεων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοιμώξεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Enbrel, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μέσος χρόνος ημιζωής για την απομάκρυνση είναι περίπου 70 ώρες (κυμαίνεται από 7 έως 300 ώρες).

Έχουν αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel σοβαρές λοιμώξεις, σηψαιμία, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, λιστερίωση και λεγιονέλλωση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι λοιμώξεις αυτές οφείλονταν σε βακτήρια, μυκοβακτήρια, μύκητες, ιούς και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των πρωτόζωων). Σε μερικές περιπτώσεις, συγκεκριμένες μυκητιάσεις και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις δεν αναγνωρίστηκαν, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της κατάλληλης θεραπείας και μερικές φορές το θάνατο. Στους ασθενείς που αξιολογούνται για λοιμώξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος του ασθενούς για σχετικές ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. έκθεση σε ενδημικές μυκητιάσεις).

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μια καινούργια λοίμωξη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Enbrel πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με χρόνιες λοιμώξεις δεν έχει αξιολογηθεί. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή όταν αξιολογούν τη χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό επανεμφανιζόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς για λοιμώξεις, όπως ο προχωρημένος ή ο μη καλά ελεγχόμενος διαβήτης.

Φυματίωση

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Enbrel, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενεργούς φυματίωσης συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Enbrel, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργό και μη ενεργό («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου και διαλογής θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς, δηλ., δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργός φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με Enbrel. Εάν διαγνωστεί μη ενεργός («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντι-φυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η σχέση του κινδύνου/οφέλους της θεραπείας με Enbrel.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (π.χ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Enbrel πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού.

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με προηγούμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV) που είχαν λάβει ταυτόχρονα TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Αυτό περιλαμβάνει αναφορές επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που ήταν αντι-HBc θετικοί αλλά HBsAg αρνητικοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HBV λοίμωξη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Enbrel. Οι ασθενείς που διαπιστώνονται θετικοί για HBV λοίμωξη, συνιστάται να συμβουλευτούνται έναν γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Enbrel χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενη HBV λοίμωξη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ενεργούς HBV λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετές εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από τη θεραπεία ασθενών με HBV λοίμωξη με αντιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Στους ασθενείς που αναπτύσσουν HBV λοίμωξη, η χορήγηση του Enbrel θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά αποτελεσματική αντιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Επιδείνωση ηπατίτιδας C

Έχουν υπάρξει αναφορές επιδείνωσης της ηπατίτιδας C σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Η χρήση του Enbrel σε ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας C θα πρέπει να γίνει με προσοχή.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίρα

Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρα έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και ουδετεροπενίας, συγκριτικά με τη χορήγηση Enbrel ως μονοθεραπεία. Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση Enbrel και ανακίρα δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλλεργικές αντιδράσεις

Έχουν συχνά αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση του Enbrel. Στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί αγγειοοίδημα και κνίδωση. Σοβαρές αντιδράσεις έχουν συμβεί. Εάν συμβεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με Enbrel πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αρχίσει κατάλληλη θεραπεία.

Ανοσοκαταστολή

Υπάρχει η πιθανότητα για τους TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, να επηρεάσουν τις άμυνες του ασθενή κατά των λοιμώξεων και των κακοηθειών δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει τις κυτταρικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού. Σε μια μελέτη με 49 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία Enbrel, δεν υπήρξε ένδειξη καταστολής της καθυστερημένου-τύπου υπερευαισθησίας, πτώση των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών ή αλλαγές σε μέγεθος των δραστικών κυτταρικών πληθυσμών.

Δύο ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ανέπτυξαν ανεμευλογία και σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλειφθηκαν χωρίς επακόλουθα. Ασθενείς με σημαντική έκθεση στον ιό της ανεμευλογιάς πρέπει να διακόψουν προσωρινά τη θεραπεία Enbrel και να εξετασθεί η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης με Ανοσοσφαιρίνη του έρπητα Ζωστήρα/Ανεμευλογιάς.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή δεν έχει αξιολογηθεί.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Συμπαγείς και αιμοποιητικές κακοήθειες (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος)

Έχουν ληφθεί αναφορές διαφόρων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του μαστού και του πνεύμονα και λέμφωμα) στην μετεγκριτική περίοδο (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες με TNF-ανταγωνιστές, που υπήρχε και ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν TNF-ανταγωνιστές, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης ήταν σπάνια και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών που έλαβαν placebo ήταν μικρότερη από αυτή των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με χρόνια, υψηλής ενεργότητας, φλεγμονώδη νόσο, γεγονός το οποίο περιπλέκει την αξιολόγηση του κινδύνου.

Με βάση την παρούσα γνώση, δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος, λευχαιμίας ή άλλων αιμοποιητικών ή συμπαγών κακοήθων νοσημάτων σε ασθενείς που τους χορηγείται θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή. Απαιτείται προσοχή όταν πρόκειται να χορηγηθεί θεραπεία με TNF-ανταγωνιστή σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν πρόκειται να συνεχισθεί η θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν μία κακοήθεια.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ασθενείς (ηλικίας έως 22 ετών) οι οποίοι έλαβαν TNF-ανταγωνιστές (έναρξη θεραπείας σε ηλικία κάτω των 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του Enbrel, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Οι μισές περιπτώσεις περίπου ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις εμφάνισαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριελάμβαναν σπάνιες κακοήθειες τυπικά συσχετισμένες με ανοσοκαταστολή. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για την ανάπτυξη κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν TNF-ανταγωνιστές.

Καρκίνος του δέρματος

Μελανωματικός και μη-μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-ανταγωνιστές, συμπεριλαμβανομένου του Enbrel. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά με καρκίνωμα από κύτταρα Merkel σε ασθενείς που λάμβαναν Enbrel. Συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος σε όλους τους ασθενείς, ειδικά σε αυτούς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος.

Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περισσότερες περιπτώσεις NMSC παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ειδικά σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εμβολιασμοί

Ζωντανά εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με το Enbrel. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, 184 ασθενείς έλαβαν επίσης πολυδύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο την 4^η εβδομάδα. Σε αυτήν τη μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν Enbrel κατάφεραν να εγείρουν, μέσω των β-κυττάρων, αποτελεσματική ανοσολογική ανταπόκριση στο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, αλλά οι τίτλοι στο σύνολό τους ήταν μετρίως χαμηλότεροι και λίγοι μόνο ασθενείς είχαν διπλάσια αύξηση στους τίτλους σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν Enbrel. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Σχηματισμός αυτοαντισωμάτων

Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αυτοάνοσων αντισωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Αιματολογικές διαταραχές

Σπάνια περιστατικά πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνια απλαστικής αναιμίας, μερικά από τα οποία είχαν θανατηφόρα κατάληξη, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό δυσκρασιών αίματος, που λαμβάνουν Enbrel. Όλοι οι ασθενείς και οι γονείς τους/αυτοί που παρέχουν φροντίδα στους ασθενείς, θα πρέπει να ενημερωθούν ότι εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά δυσκρασιών αίματος ή λοιμώξεων (π.χ. επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία, ωχρότητα) κατά τη διάρκεια θεραπείας με Enbrel, θα πρέπει ν' απευθυνθούν αμέσως στον γιατρό τους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται επειγόντως, περιλαμβανομένης και μιας γενικής εξέτασης αίματος. Εφόσον επιβεβαιωθεί η ύπαρξη δυσκρασίας αίματος, το Enbrel πρέπει να διακόπτεται.

Νευρολογικές διαταραχές

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για απομυελινωτικές διαταραχές του ΚΝΣ σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για περιφερικές απομυελινωτικές πολυνευροπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain- Barré, της χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας, της απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας και της πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας). Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, κλινικές δοκιμές με άλλους ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης όγκων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν δείξει αύξηση στη δραστηριότητα της νόσου. Όταν συνταγογραφείται το Enbrel σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ή σε άτομα που θεωρείται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομυελινωτικής νόσου συστήνεται προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου/οφέλους καθώς και νευρολογική εκτίμηση.

Θεραπεία συνδυασμού

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας δύο ετών σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη δεν παρουσίασε απροσδόκητα αποτελέσματα ως προς την ασφάλεια και το προφίλ ασφαλείας του Enbrel όταν δόθηκε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ήταν παρόμοιο με τα προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκαν σε μελέτες του Enbrel και της μεθοτρεξάτης ως μονοθεραπεία. Οι μακροχρόνιες μελέτες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια του συνδυασμού συνεχίζονται. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια του Enbrel μακροχρονίως σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD).

Η χρήση του Enbrel σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπεία για τη θεραπεία της ψωρίασης δεν έχει μελετηθεί.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2), δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία· η κλινική εμπειρία με αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel. Έχουν υπάρξει επίσης σπάνιες (< 0,1%) αναφορές νεοεμφανισθείσας ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ΣΚΑ σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Ορισμένοι από αυτούς τους ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 50 ετών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της χρήσης του Enbrel στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διακόπηκαν νωρίς λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Παρόλο που δεν μπορούν να βγουν βέβαια συμπεράσματα, στοιχεία από μια από αυτές τις μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή τάση προς επιδείνωση της ΣΚΑ σε όσους ασθενείς χορηγήθηκε Enbrel.

Ηπατίτιδα αλκοολική

Σε μία φάσης II, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 48 νοσηλεύομενους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel ή με εικονικό φάρμακο για μέτρια έως σοβαρή αλκοολική

ηπατίτιδα, το Enbrel δεν ήταν αποτελεσματικό και το ποσοστό θνησιμότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο μετά από 6 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Συνεπώς, το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Προσοχή χρειάζεται από τους γιατρούς που χορηγούν Enbrel σε ασθενείς που πάσχουν επίσης από μέτρια έως σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα.

Κοκκιωμάτωση Wegener

Μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία 89 ενήλικες ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία Enbrel, μέσης διάρκειας 25 μήνες, πέρα από την κλασική (που περιλαμβάνει κυκλοφωσφamide ή μεθοτρεξάτη με γλυκοκορτικοειδή) δεν κατέδειξε ότι το Enbrel αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για κοκκιωμάτωση Wegener. Η επίπτωση των μη-δερματικών κακοηθειών διαφόρων τύπων ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel σε σύγκριση με την ελεγχόμενη ομάδα. Το Enbrel δε συνιστάται για τη θεραπεία κοκκιωμάτωσης Wegener.

Υπογλυκαιμία σε ασθενείς που θεραπεύονται για διαβήτη

Έχουν υπάρξει αναφορές υπογλυκαιμίας μετά από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για διαβήτη, οδηγώντας στην ανάγκη για μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μελέτες Φάσης 3 για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς ηλικίας 65 και άνω που λάμβαναν Enbrel συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς. Ωστόσο, θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων και ειδικά αναφορικά στην εμφάνιση λοιμώξεων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εμβολιασμοί

Εάν είναι εφικτό, στους παιδιατρικούς ασθενείς συστήνεται να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας Enbrel (βλ. παράγραφο Εμβολιασμοί πιο πάνω).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ραγοειδίτιδα σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίπρα

Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίπρα εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel ή ανακίπρα ως μονοθεραπεία (ιστορικά δεδομένα).

Επιπλέον, σε μια διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη, οι ασθενείς που έλαβαν Enbrel και ανακίπρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις (7%) και ουδετεροπενία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο Enbrel (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η συγχορήγηση Enbrel και ανακίπρα δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος και επομένως, δε συνιστάται.

Ταυτόχρονη θεραπεία με αβατασέπτη

Σε κλινικές μελέτες, συγχορήγηση αβατασέπτη και Enbrel είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στις επιπτώσεις εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Αυτή η συγχορήγηση δεν έχει επιδείξει αυξημένο κλινικό όφελος, οπότε η χρήση του δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφασαλαζίνη

Σε μια κλινική μελέτη με ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν τις καθιερωμένες δόσεις σουλφασαλαζίνης, στις οποίες προστέθηκε Enbrel, οι ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στον μέσο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με τις ομάδες που έλαβαν Enbrel ή σουλφασαλαζίνη ως μονοθεραπεία. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή πριν χορηγήσουν θεραπεία συνδυασμού με σουλφασαλαζίνη.

Καμία αλληλεπίδραση

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις όταν το Enbrel χορηγήθηκε με γλυκοκορτικοειδή, σαλικυλικά (εκτός σουλφασαλαζίνης), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αναλγητικά ή μεθοτρεξάτη. Βλ. παράγραφο 4.4 για οδηγίες εμβολιασμού.

Καμία κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες με μεθοτρεξάτη, διγοξίνη ή βαρφαρίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο λήψης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enbrel, καθώς και τρεις εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια κατά την ανάπτυξη και δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης στο έμβryo ή στο νεογνό αρουραίου εξαιτίας της ετανερσέπτης. Οι επιδράσεις της ετανερσέπτης στις εκβάσεις της κύησης έχουν διερευνηθεί σε δύο μελέτες παρατήρησης με κοόρτες. Σε μία μελέτη παρατήρησης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος βαθμός εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών στις κυήσεις στις οποίες υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη (n=370) κατά το πρώτο τρίμηνο, συγκριτικά με τις κυήσεις στις οποίες δεν υπήρξε έκθεση στην ετανερσέπτη ή σε άλλους TNF-ανταγωνιστές (n=164) (σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 2,4, 95% όρια αξιοπιστίας: 1,0-5,5). Τα αναφερόμενα είδη σημαντικών γενετικών ανωμαλιών ήταν συμβατά με τα πιο κοινά αναφερόμενα είδη στον γενικό πληθυσμό και δεν αναγνωρίστηκε κάποιο ιδιαίτερο μοτίβο ανωμαλιών. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στο βαθμό εμφάνισης αυτόματης αποβολής, τοκετού νεκρού εμβρύου ή ελασσόνων δυσμορφιών. Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης μητρώων πολλών χωρών, η οποία συνέκρινε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων της κύησης σε γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών της εγκυμοσύνης (n=425) σε σχέση με αυτές που εκτέθηκαν σε μη βιολογικά φάρμακα (n=3.497), δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σημαντικών γενετικών ανωμαλιών (αδρός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων [odds ratio, OR] = 1,22, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,79-1,90, σταθμισμένος λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων 0,96, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,58-1,60) μετά την προσαρμογή για τη χώρα, τη νόσο της μητέρας, τον αριθμό των προηγούμενων τοκετών, την ηλικία της μητέρας και το κάπνισμα στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Αυτή η μελέτη δεν κατέδειξε επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελασσόνων γενετικών ανωμαλιών, πρόωρου τοκετού, τοκετού νεκρού εμβρύου ή λοιμώξεων κατά το πρώτο έτος της ζωής των βρεφών τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες που εκτέθηκαν στην ετανερσέπτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο.

Η ετανερσέπτη διαπερνά τον πλακούντα και έχει εντοπιστεί στον ορό βρεφών, τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι κλινικές συνέπειες αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστές, ωστόσο, τα βρέφη ενδέχεται να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η χορήγηση ζωντανών εμβολίων στα βρέφη για 16 εβδομάδες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης του Enbrel από τη μητέρα γενικά δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Μετά από υποδόρια χορήγηση, έχει αναφερθεί απέκκριση της ετανερσέπτης στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους που θηλάζουν, μετά από υποδόρια χορήγηση, η ετανερσέπτη απεκκρίθηκε στο γάλα και ανιχνεύθηκε στον ορό των νεογνών αρουραίων. Επειδή οι ανοσοσφαιρίνες, όπως και πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το Enbrel κατά τη διάρκεια του θηλασμού, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το βρέφος και το όφελος της συνέχισης της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν είναι διαθέσιμα προκλινικά δεδομένα σχετικά με την περιγεννητική και μετά τη γέννηση τοξικότητα της ετανερσέπτης και για τις δράσεις της ετανερσέπτης στη γονιμότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα εν γένει.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιας συχνότητας και τύπου με αυτές που εκδηλώθηκαν στους ενήλικες ασθενείς (βλ. παρακάτω Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες). Οι διαφορές έναντι των ενηλίκων και άλλες ειδικές παράμετροι παρουσιάζονται στις ακόλουθες παραγράφους.

Τα είδη των λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ηλικίας 2 έως 18 ετών ήταν εν γένει ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και παρόμοια με εκείνα που συνήθως συναντώνται σε εξωνοσοκομειακούς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλάμβαναν ανεμευλογία με σημεία και συμπτώματα άσηπτης μηνιγγίτιδας που εξαλείφθηκαν χωρίς επιπλοκές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4), σκληροκοειδίτιδα, γαστρεντερίτιδα, κατάθλιψη/διαταραχή της προσωπικότητας, δερματικό έλκος, οισοφαγίτιδα/γαστρίτιδα, σηπτικό σοκ στρεπτόκοκκου τύπου A, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, λοίμωξη των μαλακών μορίων και μετεγχειρητική λοίμωξη του τραύματος.

Σε μία μελέτη σε παιδιά με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 4 έως 17 ετών, 43 εκ των 69 (62%) παιδιών εκδήλωσαν λοίμωξη ενώ λάμβαναν Enbrel κατά τη διάρκεια των 3 μηνών της μελέτης (ανοικτή, κατά το μέρος 1) και η συχνότητα και η σοβαρότητα των λοιμώξεων ήταν παρόμοια στους 58 ασθενείς που συμπλήρωσαν 12 μήνες θεραπείας στην παράταση του ανοικτού μέρους. Το είδος και η αναλογία όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων και των λοιμώξεων) στους ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες με αυτές στις μελέτες του Enbrel σε ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην πλειοψηφία τους ήταν ήπιες. Αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά στους 69 ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel για 3 μήνες συγκριτικά με τους 349 ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αυτές περιλάμβαναν πονοκέφαλο (19% των ασθενών, 1,7 συμβάντα ανά έτος-ασθενή), ναυτία (9%, 1,0 συμβάν ανά έτος-ασθενή), κοιλιακός πόνος (19%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή) και έμετος (13%, 0,74 συμβάντα ανά έτος-ασθενή).

Υπήρξαν 4 αναφορές συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων σε κλινικές μελέτες νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λαμβάνουν Enbrel,

συμπεριλαμβανομένου ενός πολύ μικρού αριθμού αναφορών ενδεικτικού θετικής επαναπρόκλησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση
Σε μία μελέτη 48 εβδομάδων, σε 211 παιδιά ηλικίας από 4-17 ετών με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Πληθυσμός ενηλίκων

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (όπως πόνος, οίδημα, κνησμός, ερυθρότητα και αιμορραγία στο σημείο της ένεσης), λοιμώξεις (όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού και του δέρματος), αλλεργικές αντιδράσεις, ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, κνησμός και πυρετός.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί για το Enbrel. Οι TNF-ανταγωνιστές, όπως το Enbrel, επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει την άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και του καρκίνου. Σοβαρές λοιμώξεις επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις εκθέσεις έχουν συμπεριληφθεί θανατηφόρες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις και σήψη. Διάφορες κακοήθειες έχουν επίσης αναφερθεί με τη χρήση του Enbrel, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, του δέρματος και των λεμφαδένων (λέμφωμα).

Σοβαρές αιματολογικές, νευρολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας και πολύ σπάνιες αναφορές απλαστικής αναιμίας. Γεγονότα κεντρικής και περιφερικής απομυελίνωσης έχουν παρατηρηθεί σπάνια και πολύ σπάνια, αντίστοιχα, με τη χρήση του Enbrel. Υπήρξαν σπάνιες αναφορές ερυθριματώδους λύκου, καταστάσεις σχετιζόμενες με λύκο και αγγειίτιδα.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή λίστας

Ο παρακάτω κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ενήλικες, καθώς και σε εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει γίνει κατά σύστημα και σε κάθε σύστημα κατά συχνότητα (αριθμός ασθενών που παρουσίασαν την αντίδραση), χρησιμοποιώντας τις παρακάτω κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|--|--|--|---|-------------------------------|---|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη (συμπεριλ αμβάνονται λοιμώξη της ανώτερης αναπνευστ ικής οδού, βρογχίτιδα , κυστίτιδα, λοιμώξη του δέρματος) * | | Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβά νονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, αρθρίτιδα βακτηριακή, σηψαιμία και παρασιτική λοιμώξη)* | Φυματίωση, ευκαιριακή λοιμώξη (συμπεριλαμβ άνονται διεισδυτικές μυκητιασικές, πρωτοζωικές, βακτηριακές, άτυπες μυκοβακτηρια κές, ιογενείς λοιμώξεις και Λεγιονέλλα)* | | Επανενεργο ποίηση ηπατίτιδας Β, λίστέρια |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (συμπεριλαμβ ά-νονται κύστες και πολύποδες) | | | Μη- μελανωματικός καρκίνος του δέρματος* (βλ. παράγραφο 4.4) | Κακόηθες μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.4), λέμφωμα, λευχαιμία | | Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (βλ. παράγραφο 4.4) |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | | Θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία | Πανκυτταροπε νία* | Απλαστική αναιμία* | Ιστιοκυττά ρωση αιματοφαγο κυτταρική (σύνδρομο ενεργοποίησ ης μακροφάγων) † |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος | | Αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού), ανάπτυξη αυτοαντισω μάτων* | Αγγειίτιδα (περιλαμβανομέ νης της αγγειίτιδας θετικών αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσμα τος των ουδετερόφιλων) | Σοβαρές αλλεργικές/αν αφυλακτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβ άνονται αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο ς), σαρκοειδωση | | Επιδείνωση συμπτωμάτων δερματομυοσί τιδας |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | | | Απομυελινωτι κή δράση στο ΚΝΣ που να υποδεικνύει σκλήρυνση κατά πλάκας ή εντοπισμένη απομυελινωτικ ή δράση όπως | | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|---|--------------------------|---------------------------------|---|---|-------------------------------|---|
| | | | | η οπτική νευρίτιδα και εγκάρσια μυελίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4), εκδηλώσεις περιφερικής απομυελίνωση ς, συμπεριλαμβ νομένων του συνδρόμου Guillain-Barré, χρόνιας φλεγμονώδους απομυελινοκ ής πολυνευροπάθ ειας, απομυελινοκ ής πολυνευροπάθ ειας και πολυεστιακής κινητικής νευροπάθειας (βλέπε παράγραφο 4.4), σπασμοί | | |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | | Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα | | | |
| Καρδιακές διαταραχές | | | Επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4) | Πρωτοεμφανιζ όμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4) | | |
| Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | | | | Διάμεση πνευμονοπάθει α (συμπεριλαμβ ανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίωσης)* | | |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | | | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα* | Αυτοάνοση ηπατίτιδα* | | |
| Διαταραχές του δέρματος | | Κνησμός, εξάνθημα | Αγγειοοίδημα, ψωρίαση | Σύνδρομο Stevens- | Τοξική επιδερμική | |

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Πολύ συχνές ≥ 1/10 | Συχνές ≥ 1/100 έως < 1/10 | Όχι συχνές ≥ 1/1.000 έως < 1/100 | Σπάνιες ≥ 1/10.000 έως < 1/1.000 | Πολύ σπάνιες < 1/10.000 | Μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) |
|--|---|---------------------------------|--|---|-------------------------------|---|
| και του υποδόριου ιστού | | | (συμπεριλαμβανομένης της πρωτοεμφανιζόμενης ή επιδεινωθείσας και φλυκταινώδους, πρωτίστως παλαμών και πελμάτων), κνίδωση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα | Johnson, δερματική αγγειίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της αγγειίτιδας υπερευαισθησίας), πολύμορφο ερύθημα, λειχηνοειδείς αντιδράσεις | νεκρόλυση | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | | | Δερματικός ερυθματώδης λύκος, υποξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος, σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθματώδους λύκου | | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβάνονται αιμορραγία, εκχυμώσεις, ερύθημα, κνησμός, πόνος, οίδημα)* | Πυρεξία | | | | |

*Βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, παρακάτω.

† Παρακαλούμε βλ. υπό-παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα», παραπάνω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κακοήθεις νεοπλασίες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Εκατόν είκοσι εννέα (129) νέες κακοήθεις διαφόρων τύπων παρατηρήθηκαν στους 4.114 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που τους χορηγήθηκε Enbrel σε κλινικές μελέτες έως και περίπου 6 χρόνια συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών που τους χορηγήθηκε το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην δύο ετών ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη. Οι επιπτώσεις και τα ποσοστά, που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό που μελετήθηκε σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοια με τα αναμενόμενα. Συνολικά αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε κλινικές μελέτες διάρκειας περίπου 2 ετών, στις οποίες συμμετείχαν 240 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που τους

χορηγήθηκε Enbrel. Σε κλινικές μελέτες που διεξάχθηκαν για περισσότερο από 2 χρόνια με 351 ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναφέρθηκαν 6 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Σε μία ομάδα 2.711 ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel σε διπλά-τυφλές και ανοιχτές κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι 2,5 ετών, αναφέρθηκαν 30 περιπτώσεις κακοήθους νεοπλασίας και 43 περιπτώσεις μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Σε μία ομάδα 7.416 ασθενών οι οποίοι έλαβαν Enbrel σε κλινικές μελέτες για ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και κατά πλάκας ψωρίαση, αναφέρθηκαν 18 περιπτώσεις λεμφώματος.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί διάφορες κακοήθεις νεοπλασίες (συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς με ρευματικές νόσους που έλαβαν Enbrel είχαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (36% έναντι 9%). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης συνήθως συνέβησαν τον πρώτο μήνα. Η μέση διάρκεια ήταν περίπου 3 έως 5 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε θεραπεία στην πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης στις θεραπευτικές ομάδες του Enbrel και η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία πήραν τοπικά σκευάσματα, όπως κορτικοστεροειδή ή αντισταμινικά από του στόματος. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αναμνηστικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης χαρακτηριζόμενες από δερματική αντίδραση στο πιο πρόσφατο σημείο της ένεσης και ταυτοχρόνως εμφάνιση αντιδράσεων σε προγενέστερα σημεία της ένεσης. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κατά κανόνα παροδικές και δεν επανεμφανίστηκαν με τη θεραπεία.

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, περίπου 13,6% των ασθενών που τους χορηγήθηκε Enbrel είχαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έναντι του 3,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων θεραπείας.

Σοβαρές λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση του Enbrel, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων (θανατηφόρες, απειλητικές για τη ζωή ή που απαιτούν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά). Σοβαρές λοιμώξεις παρατηρήθηκαν στο 6,3% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel για χρονικό διάστημα μέχρι και 48 μήνες. συμπεριλαμβανομένων 231 ασθενών που έλαβαν Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη στην δύο χρόνων ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, παρατηρήθηκαν 186 σοβαρές λοιμώξεις. Αυτές οι σοβαρές λοιμώξεις περιλάμβαναν, απόστημα (σε διάφορα σημεία), βακτηριαμία, βρογχίτιδα, θυλακίτιδα, κυτταρίτιδα, χολοκυστίτιδα, διάρροια, εκκολπωματίτιδα, ενδοκαρδίτιδα (ύποπτη), γαστρεντερίτιδα, ηπατίτιδα-B, έρπητα ζωστήρα, έλκος κάτω άκρου, λοίμωξη στόματος, οστεομυελίτιδα, ωτίτιδα, περιτονίτιδα, πνευμονία, πνευμονοφυρίτιδα, σηψαιμία, σηπτική αρθρίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, μόλυνση του δέρματος, έλκος δέρματος, λοίμωξη του ουροποιητικού σωλήνα, αγγειίτιδα και μόλυνση τραύματος. Στην δύο χρόνων ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, όπου ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε Enbrel ως μονοθεραπεία, είτε μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία ή Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, τα ποσοστά των σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Ωστόσο, δεν αποκλείεται ότι ο συνδυασμός Enbrel με μεθοτρεξάτη να συσχετίζεται με αύξηση στα ποσοστά των λοιμώξεων.

Δεν υπήρχαν διαφορές στα ποσοστά των λοιμώξεων ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel και σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο για κατά πλάκας ψωρίαση σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για διάστημα μέχρι 24 εβδομάδες. Σοβαρές λοιμώξεις που συμπεριλάμβαναν κυτταρίτιδα, γαστρεντερίτιδα, πνευμονία, χολοκυστίτιδα, οστεομυελίτιδα, γαστρίτιδα, σκληροκοειδίτιδα, απονευρωσίτιδα (fasciitis) από Στρεπτόκοκκο, μυοσίτιδα, σηπτική καταπληξία, εκκολπωματίτιδα και απόστημα εμφανίστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Enbrel. Στις διπλά-τυφλές και ανοιχτές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, 1 ασθενής ανέφερε σοβαρή λοίμωξη (πνευμονία).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Enbrel αναφέρθηκαν σοβαρές και θανατηφόρες λοιμώξεις. Οι παθογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί συμπεριλαμβάνουν βακτήρια, μυκοβακτήρια (συμπεριλαμβανομένου αυτού της φυματίωσης), ιούς και μύκητες. Ορισμένες συνέβησαν εντός μερικών εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που είχαν υποκείμενες καταστάσεις (π.χ. διαβήτη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιστορικό ενεργών ή χρόνιων λοιμώξεων) επιπρόσθετα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με Enbrel μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με εγκατεστημένη σηψαιμία.

Ευκαιριακές λοιμώξεις που σχετίζονται με το Enbrel έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων διεισδυτικών μυκητιασικών, παρασιτικών (συμπεριλαμβανομένων των πρωτοζωικών), ιογενών (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα), βακτηριακών (συμπεριλαμβανομένων των *Listeria* και *Legionella*) και άτυπων μυκοβακτηριακών λοιμώξεων. Σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των ευκαιριακών λοιμώξεων ήταν 0,09% για τα 15.402 άτομα που έλαβαν Enbrel. Η διορθωμένη για την έκθεση συχνότητα ήταν 0,06 συμβάματα ανά 100 ασθενο-έτη. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περίπου οι μισές από τις αναφορές περιπτώσεων ευκαιριακών λοιμώξεων παγκοσμίως ήταν διεισδυτικές μυκητιάσεις. Οι πιο συχνά αναφερόμενες διεισδυτικές μυκητιάσεις περιελάμβαναν *Candida Pneumocystis*, *Aspergillus* και *Histoplasma*. Οι διεισδυτικές μυκητιάσεις αντιπροσώπευαν περισσότερα από τα μισά θανατηφόρα περιστατικά στους ασθενείς που ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις. Η πλειοψηφία των αναφορών που είχαν θανατηφόρα έκβαση ήταν ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis*, μη καθοριζόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτοαντισώματα

Δείγματα ορού ενήλικων ασθενών εξετάστηκαν για αυτοαντισώματα σε ποικίλες χρονικές στιγμές. Από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που αξιολογήθηκαν για αντιπυρηνικά αντισώματα, το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ($\geq 1:40$) ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν Enbrel (11%) έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (5%). Το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν νέα θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα ήταν επίσης υψηλότερο με την ραδιοανοσοποιητική μέθοδο (15% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) και με τη μέθοδο *Crithidia luciliae* (3% των ασθενών που έλαβαν Enbrel συγκριτικά με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Enbrel και ανέπτυξαν αντικαρδιολιπιδικά αντισώματα ήταν ομοίως αυξημένο συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας με Enbrel στην ανάπτυξη αυτοάνοσης νόσου δεν είναι γνωστή.

Έχουν γίνει σπάνιες αναφορές για ασθενείς, μεταξύ των οποίων και αυτοί με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι είχαν αναπτύξει άλλα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθρηματώδους λύκου ή εξανθήματα συμβατά με υποξύ δερματικό λύκο ή δισκοειδή λύκο, όπως προέκυψε από την κλινική εικόνα και τη βιοψία.

Πανκυτταροπενία και απλαστική αναιμία

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά πανκυτταροπενίας και απλαστικής αναιμίας, κάποια από τα οποία είχαν μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,06% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της διάμεσης πνευμονοπάθειας ήταν 0,47% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν γίνει αναφορές για περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), κάποια από τα οποία είχαν μοιραίες εκβάσεις.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ανακίνρα

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα Enbrel και ανακίνρα, εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό σοβαρές λοιμώξεις, συγκριτικά με τους ασθενείς που

έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία. Το 2% των ασθενών (3/139) εκδήλωσε ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1000/mm³). Ένας ασθενής με ουδετεροπενία εκδήλωσε κυτταρίτιδα, η οποία παρήλθε κατόπιν νοσηλείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,54% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή). Κατά τις διπλά-τυφλές περιόδους ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ήταν 4,18% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως συχνή).

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης για όλες τις ενδείξεις, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν ετανερσέπτη χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης ήταν 0,02% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως σπάνια). Κατά τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες επιτρεπόταν η ταυτόχρονη θεραπεία με ετανερσέπτη και μεθοτρεξάτη, η συχνότητα (ποσοστό επίπτωσης) της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ήταν 0,24% (συχνότητα χαρακτηριζόμενη ως όχι συχνή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Βλέπε Περίληψη του προφίλ ασφάλειας, παραπάνω.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν παρατηρήθηκε ανάγκη περιορισμού της δοσολογίας λόγω τοξικότητας. Το υψηλότερο επίπεδο δόσης που αξιολογήθηκε ήταν μία ενδοφλέβια δόση εφόδου 32 mg/m² ακολουθούμενη από υποδόριες δόσεις των 16 mg/m² που χορηγήθηκαν δύο φορές εβδομαδιαίως. Ένας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά λάθος έλαβε μόνος του 62 mg Enbrel υποδορίως δύο φορές εβδομαδιαίως για 3 εβδομάδες χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει κάποιο γνωστό αντίδοτο στο Enbrel.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α), κωδικός ATC: L04AB01

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων είναι μία επικρατούσα κυτοκίνη στην φλεγμονώδη διαδικασία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αύξηση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων έχει επίσης παρατηρηθεί στον αρθρικό υμένα και στις ψωριασικές πλάκες των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα καθώς και στον ορό και στον αρθρικό υμένα των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Στην κατά πλάκας ψωρίαση, η διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των T-κυττάρων οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στις ψωριασικές βλάβες, σε σύγκριση με τα επίπεδα στο μη εμπλεκόμενο δέρμα. Η ετανερσέπτη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει τη

βιολογική του δραστηριότητα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη είναι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συνδέονται με δύο διακεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων: τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων 55- kilodalton (p55) και 75-kilodalton (p75). Και οι δύο υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων υπάρχουν φυσιολογικά στη μεμβράνη συνδεδεμένοι ή σε διαλυτή μορφή. Οι διαλυτοί υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων πιστεύεται ότι ρυθμίζουν τη βιολογική δραστηριότητα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η λεμφοτοξίνη υπάρχουν κυρίως ως ομοτριμερή, με την βιολογική τους δραστηριότητα να εξαρτάται από τη διασταυρούμενη σύνδεση με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων. Οι διμερείς διαλυτοί υποδοχείς, όπως η ετανερσέπτη, έχουν υψηλότερη συγγένεια με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων έναντι των μονομερών υποδοχέων και θεωρούνται πιο ισχυροί ανταγωνιστικοί αναστολείς της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων συνδεδεμένοι με τους κυτταρικούς του υποδοχείς. Επιπλέον, η χρήση της περιοχής Fc μίας ανοσοσφαιρίνης ως στοιχείο σύντηξης στην κατασκευή του διμερούς υποδοχέα προσφέρει πιο μακρύ χρόνο ημιζωής στον ορό.

Μηχανισμός της δράσης

Μεγάλο μέρος της παθολογίας της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και της παθολογίας του δέρματος στην κατά πλάκας ψωρίαση γίνεται με τη μεσολάβηση των προ-φλεγμονωδών μορίων που συνδέονται σε ένα δίκτυο που ελέγχει ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων. Ο μηχανισμός δράσης της ετανερσέπτης πιστεύεται ότι είναι η ανταγωνιστική αναστολή της σύνδεσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με τους υποδοχείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην επιφάνεια των κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τις κυτταρικές αποκρίσεις που διενεργούνται μέσω του παράγοντα νέκρωσης των όγκων και καθιστώντας τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων βιολογικά ανενεργό. Η ετανερσέπτη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τις βιολογικές αποκρίσεις που ελέγχονται από άλλα μεταγενέστερα μόρια (π.χ. κυτοκίνες, μόρια συγκόλλησης ή πρωτεΐνες) τα οποία επάγονται ή ρυθμίζονται από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η παράγραφος παρουσιάζει στοιχεία από τρεις μελέτες στη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, μία μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση, τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα και τέσσερις μελέτες σε ενήλικες με κατά πλάκας ψωρίαση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μία μελέτη αποτελούμενη από δύο περιόδους σε 69 παιδιά με πολυαρθριτικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν μία ποικιλία των τύπων έναρξης της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρίτιδα, ολιγοαρθρίτιδα, συστηματική έναρξη). Περιλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 4 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργό πολυαρθριτικού τύπου νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που παρουσίαζαν αντοχή ή δυσανεξία στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς παρέμειναν σε μία σταθερή δόση ενός μη-στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου ή/και πρεδνιζόνη (<0,2 mg/kg/ημέρα ή 10 mg σαν ανώτατη δοσολογία). Στην πρώτη περίοδο, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 0,4 mg/kg (μέγιστο 25 mg ανά δόση) Enbrel υποδορίως 2 φορές εβδομαδιαίως. Στη δεύτερη περίοδο, οι ασθενείς με κλινική ανταπόκριση την 90^η ημέρα τυχαιοποιήθηκαν να παραμείνουν στο Enbrel ή να λάβουν εικονικό φάρμακο για τέσσερις μήνες και αξιολογήθηκαν για τυχόν έξαρση της νόσου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μετρήθηκε κατά ACR Pedi 30, που ορίζεται ως βελτίωση $\geq 30\%$ σε τουλάχιστον τρία από τα έξι και επιδείνωση $\geq 30\%$ σε όχι παραπάνω του ενός από τη βασική ομάδα των 6 κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, που περιλαμβάνει αριθμό ενεργών αρθρώσεων, περιορισμό της κίνησης, γενική αξιολόγηση από τον ασθενή/κηδεμόνα ή τον γιατρό, αξιολόγηση της λειτουργικότητας και ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Η έξαρση της νόσου ορίστηκε ως μία επιδείνωση $\geq 30\%$ στα τρία από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και βελτίωση $\geq 30\%$ σε όχι περισσότερα του ενός από τα έξι κριτήρια της βασικής ομάδας κριτηρίων για τη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και τουλάχιστον δύο ενεργές αρθρώσεις.

Στην πρώτη περίοδο της μελέτης, 51 από τους 69 (74%) ασθενείς εκδήλωσαν κλινική ανταπόκριση και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο. Στη δεύτερη περίοδο, 6 από τους 25 (24%) ασθενείς που διατηρήθηκαν στο Enbrel εμφάνισαν έξαρση της νόσου συγκριτικά με 20 από τους 26 (77%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p=0,007$). Από την αρχή της δεύτερης περιόδου, ο μέσος χρόνος έως την έξαρση ήταν ≥ 116 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν Enbrel και 28 ημέρες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς που είχαν κλινική ανταπόκριση στις 90 ημέρες και εισήχθησαν στη δεύτερη περίοδο της μελέτης, μερικοί από τους ασθενείς παρέμειναν στο Enbrel και συνέχισαν να βελτιώνονται από τον 3^ο έως τον 7^ο μήνα, ενώ αυτοί που έλαβαν εικονικό φάρμακο δεν βελτιώθηκαν.

Σε μία ανοικτή μελέτη, επέκτασης ασφάλειας, 58 παιδιατρικοί ασθενείς από την παραπάνω μελέτη (από την ηλικία των 4 ετών κατά την έναρξη στη μελέτη) συνέχισαν να λαμβάνουν Enbrel για έως και 10 χρόνια. Τα ποσοστά των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων δεν αυξήθηκαν με την μακροχρόνια έκθεση.

Η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel ως μονοθεραπεία ($n=103$), του Enbrel μαζί με μεθοτρεξάτη ($n=294$) ή της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη ($n=197$) αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 3 ετών από μία βάση δεδομένων ασφάλειας που περιλάμβανε 594 παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, τα 39 εκ των οποίων ήταν ηλικίας 2 έως 3 ετών. Συνολικά, λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με ετανερσέπτη σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν υπό θεραπεία με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (3,8 έναντι 2%) και οι λοιμώξεις που συσχετίστηκαν με τη χρήση της ετανερσέπτης ήταν περισσότερο σοβαρές.

Σε μία άλλη ανοικτή μελέτη, μίας ομάδας, 60 ασθενείς με επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα (15 ασθενείς ηλικίας 2 έως 4 ετών, 23 ασθενείς ηλικίας 5 έως 11 ετών και 22 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών), 38 ασθενείς με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα (12 έως 17 ετών) και 29 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (12 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με Enbrel στη δόση των 0,8 mg/kg (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση) χορηγούμενη εβδομαδιαίως επί 12 εβδομάδες. Σε κάθε υπότυπο της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η πλειοψηφία των ασθενών πέτυχε τα κριτήρια ACR Pedi 30 και παρουσίασε κλινική βελτίωση σε δευτερεύοντα τελικά σημεία όπως είναι ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η συνολική εκτίμηση του ιατρού. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ώστε να αξιολογηθούν οι επιδράσεις της συνεχιζόμενης θεραπείας με Enbrel στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Enbrel. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής ή της μείωσης της συνιστώμενης δόσης του Enbrel μετά από μακροχρόνια χρήση σε ασθενείς με ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 211 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4-17 ετών με μέτρια έως σοβαρή κατά πλάκας ψωρίαση (όπως ορίζεται από ένα δείκτη sPGA ≥ 3 σε $\geq 10\%$ του BSA και PASI ≥ 12). Οι υποψήφιοι ασθενείς είχαν ένα ιστορικό χορήγησης φωτοθεραπείας ή συστηματικής θεραπείας ή η νόσος τους ήταν ανεπαρκώς ελεγχόμενη σε τοπική θεραπεία.

Οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Την 12^η εβδομάδα, περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel είχαν θετικές αποκρίσεις αποτελεσματικότητας (π.χ. PASI 75) σε σχέση με αυτούς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα Παιδιατρικής κατά Πλάκας Ψωρίασης στις 12 Εβδομάδες

| | Enbrel 0,8 mg/kg μία φορά Εβδομαδιαίως (N = 106) | Εικονικό Φάρμακο (N = 105) |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA “καθαρή” ή “ελάχιστη”, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Σύντμηση: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ έναντι του εικονικού φαρμάκου

Μετά την 12^η εβδομάδα της διπλά τυφλής θεραπείας, όλοι οι ασθενείς έλαβαν Enbrel 0,8 mg/kg (μέχρι 50 mg) μία φορά την εβδομάδα για 24 επιπλέον εβδομάδες. Οι αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της ανοιχτής θεραπείας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στην περίοδο της διπλά τυφλής θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια μίας τυχαιοποιημένης περιόδου διακοπής της θεραπείας, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (απώλεια της PASI 75 ανταπόκρισης) σε σύγκριση με ασθενείς που ξανά-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη Enbrel. Με συνεχιζόμενη θεραπεία, οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι και 48 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακροχρόνιας χρήσης του Enbrel 0,8 mg/kg (έως και 50 mg) άπαξ εβδομαδιαίως αξιολογήθηκε για διάστημα έως και 2 ετών σε μία ανοικτή μελέτη επέκτασης που περιλάμβανε 181 παιδιατρικά άτομα με κατά πλάκας ψωρίαση, πέραν της μελέτης των 48 εβδομάδων που αναφέρεται παραπάνω. Η μακροχρόνια εμπειρία με το Enbrel ήταν γενικά συγκρίσιμη με την αρχική μελέτη των 48 εβδομάδων και δεν αποκάλυψε κανένα νέο δεδομένο ασφάλειας.

Ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η μελέτη αξιολόγησε 234 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον ένα αλλά όχι σε περισσότερα από τέσσερα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα. Χορηγήθηκαν δόσεις Enbrel των 10 mg ή των 25 mg ή εικονικό φάρμακο υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα για 6 συνεχείς μήνες. Τα αποτελέσματα αυτής της ελεγχόμενης μελέτης εκφράστηκαν σε ποσοστό βελτίωσης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ανταπόκρισης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR).

Οι ανταποκρίσεις ACR 20 και 50 ήταν υψηλότερες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία Enbrel στους 3 και 6 μήνες από ότι σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία εικονικού φαρμάκου (ACR 20: Enbrel 62% και 59%, εικονικό φάρμακο 23% και 11% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα. ACR 50: Enbrel 41% και 40%, εικονικό φάρμακο 8% και 5% στους 3 και 6 μήνες, αντίστοιχα, $p < 0,01$ Enbrel έναντι εικονικού φαρμάκου, σε όλα τα χρονικά σημεία για την ανταπόκριση ACR 20 και για την ανταπόκριση ACR 50).

Περίπου το 15% των ατόμων που έλαβαν Enbrel πέτυχαν μία ανταπόκριση ACR 70 τον 3^ο και 6^ο μήνα συγκριτικά με μικρότερο του 5% των ασθενών της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Enbrel, κατά κανόνα οι κλινικές ανταποκρίσεις εμφανίστηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και σχεδόν πάντα συνέβαιναν στους 3 μήνες. Μία δόση ανταπόκρισης έδειξε: τα αποτελέσματα με 10 mg ήταν ενδιάμεσα μεταξύ εικονικού φαρμάκου και των 25 mg. Το Enbrel ήταν σημαντικά καλύτερο απ' ότι το εικονικό φάρμακο σε όλες τις παραμέτρους των ACR κριτηρίων καθώς επίσης και σε άλλες μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν περιλαμβάνονταν στα κριτήρια ανταπόκρισης ACR, όπως η πρωινή ακαμψία. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, χορηγούνταν κάθε 3 μήνες ένα Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας, το οποίο περιλάμβανε ανικανότητα, ζωτικότητα, πνευματική υγεία, γενική κατάσταση της υγείας και κατάσταση της υγείας που σχετίζεται με την

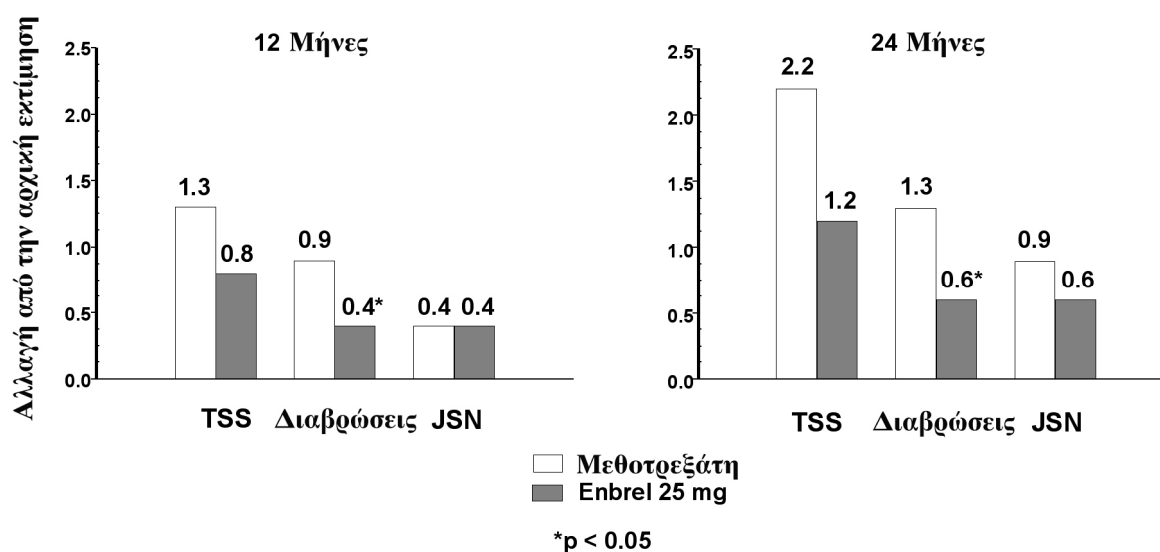
αρθρίτιδα. Όλα τα υποκεφάλαια του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης της Υγείας ήταν βελτιωμένα στους ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία με Enbrel συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου στους 3 και 6 μήνες.

Μετά τη διακοπή του Enbrel, κατά κανόνα τα συμπτώματα της αρθρίτιδας επανεμφανίστηκαν μέσα σε ένα μήνα. Επανεναρξη της θεραπείας με Enbrel από διακοπές έως και 24 μήνες επέφερε τα ίδια μεγέθη ανταπόκρισης όπως και στους ασθενείς που ελάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή της θεραπείας βάσει των αποτελεσμάτων ανοιχτών μελετών. Σε ανοικτές μελέτες παρατεταμένης θεραπείας παρατηρήθηκαν συνεχείς και ανθεκτικές ανταποκρίσεις έως και για 10 έτη όταν οι ασθενείς λάμβαναν Enbrel χωρίς διακοπή.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel συγκρίθηκε με αυτήν της μεθοτρεξάτης σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη με τυφλές ακτινογραφικές εκτιμήσεις ως βασικό κριτήριο, σε 632 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (< διάρκειας 3 ετών), οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Δόσεις των 10 ή 25 mg Enbrel χορηγήθηκαν υποδόρια δύο φορές την εβδομάδα για διάστημα μέχρι και 24 μήνες. Οι δόσεις της μεθοτρεξάτης αυξάνονταν προοδευτικά από 7,5 mg την εβδομάδα μέχρι το ανώτερο 20 mg την εβδομάδα για τη διάρκεια των 8 πρώτων εβδομάδων της μελέτης και συνέχισαν μέχρι και 24 μήνες. Η κλινική βελτίωση συμπεριλαμβανομένης της έναρξης δράσης εντός 2 εβδομάδων με το Enbrel 25 mg ήταν παρόμοια με εκείνη που παρουσιάστηκε στις 2 προηγούμενες μελέτες και διατηρήθηκε μέχρι και 24 μήνες. Στην αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς είχαν ένα μέτριο βαθμό ανικανότητας, με μέσες τιμές HAQ που κυμαίνονταν από 1,4 έως 1,5. Η θεραπεία με το Enbrel των 25 mg είχε σαν αποτέλεσμα ουσιαστική βελτίωση στους 12 μήνες, με περίπου το 44% των ασθενών να καταφέρνει να έχει μια φυσιολογική τιμή HAQ (λιγότερο από 0,5). Αυτό το όφελος διατηρήθηκε και στον δεύτερο χρόνο αυτής της μελέτης.

Σε αυτήν την μελέτη, η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά και εκφράσθηκε σαν αλλαγή στην κλίμακα TSS και στις παραμέτρους της, την τιμή διάβρωσης και την τιμή στένωσης του αρθρικού χώρου (JSN). Ακτινογραφίες χεριών/καρπών και ποδιών μελετήθηκαν στην αρχή και στους 6, 12 και 24 μήνες. Το Enbrel σε δόση 10 mg είχε σταθερά λιγότερο αποτέλεσμα στη δομική βλάβη συγκριτικά με τη δόση των 25 mg. Το Enbrel των 25 mg ήταν σημαντικά ανώτερο της μεθοτρεξάτης στις τιμές διάβρωσης τόσο στους 12 όσο και στους 24 μήνες. Οι διαφορές σε TSS και JSN δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές μεταξύ της μεθοτρεξάτης και του Enbrel 25 mg. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχεδιάγραμμα που ακολουθεί.

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης σε Ασθενείς με ΡΑ Διάρκειας <3 Χρόνια



Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η κλινική αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν Enbrel ως μονοθεραπεία (25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως), μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία (7.5 έως 20 mg εβδομαδιαίως, μέση δόση 20 mg) και συνδυασμό Enbrel με μεθοτρεξάτη σε παράλληλη χορήγηση, συγκρίθηκαν σε 682 ενήλικες ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα διάρκειας από 6 μήνες έως 20 χρόνια (μέσος όρος 5 χρόνια) όπου είχαν λιγότερο από ικανοποιητική ανταπόκριση σε τουλάχιστον 1 τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) εκτός της μεθοτρεξάτης.

Οι ασθενείς στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη είχαν σημαντικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στα ACR 20, 50 και 70 και βελτιώσεις στις τιμές DAS και HAQ την 24^η και την 52^η εβδομάδα, σε σύγκριση με τους ασθενείς των ομάδων μονοθεραπείας (τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα). Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Αποτελέσματα Κλινικής Αποτελεσματικότητας στους 12 Μήνες: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες έως 20 Χρόνια

| Κριτήριο | Μεθοτρεξάτη (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Μεθοτρεξάτη (n = 231) |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Ανταπόκριση ACR^α | | | |
| 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 | | | |
| Τιμές αρχικής εκτίμησης ^β | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Τιμές 52 ^η εβδομάδα ^β | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Υφεση ^γ | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Αρχική εκτίμηση | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| 52η εβδομάδα | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

α: Ασθενείς που δεν συμπλήρωσαν 12 μήνες στη μελέτη θεωρήθηκε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία.

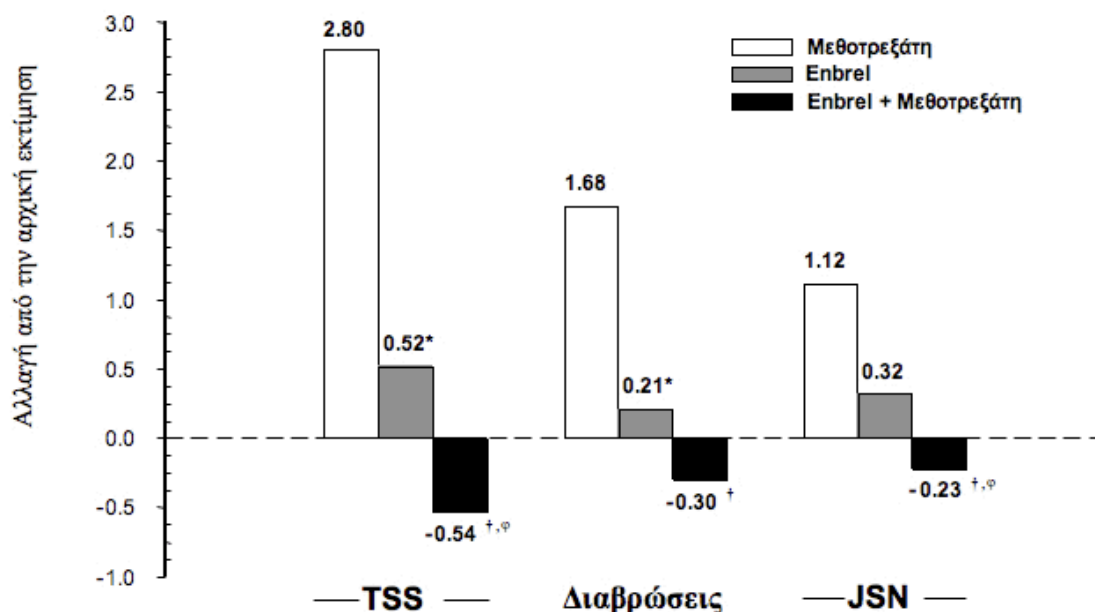
β: Οι μέσες τιμές DAS.

γ: Η ύφεση ορίζεται ως DAS <1,6.

Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: † = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = p < 0,05 για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Η ακτινολογική εξέλιξη στους 12 μήνες ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα του Enbrel από ότι στην ομάδα της μεθοτρεξάτης, ενώ ο συνδυασμός ήταν σημαντικά καλύτερος σε σύγκριση με τις δυο μονοθεραπείες στην επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης (βλέπε τον παρακάτω πίνακα).

Ακτινολογική Εξέλιξη: Σύγκριση του Enbrel έναντι της Μεθοτρεξάτης έναντι του Enbrel σε Συνδυασμό με Μεθοτρεξάτη σε Ασθενείς με RA Διάρκειας από 6 Μήνες Έως 20 Χρόνια (Αποτελέσματα 12 Μηνών)



Σύγκριση κατά ζεύγη p-αξίες: * = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel έναντι μεθοτρεξάτη, † = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη έναντι της μεθοτρεξάτης και φ = $p < 0,05$ για συγκρίσεις Enbrel + μεθοτρεξάτη, έναντι Enbrel.

Σημαντικά πλεονεκτήματα για το Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με Enbrel και με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες. Παρομοίως, σημαντικά πλεονεκτήματα για μονοθεραπεία με Enbrel συγκρινόμενα με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 24 μήνες.

Σε μια ανάλυση στην οποία όλοι οι ασθενείς που αποσύρθηκαν από την μελέτη για οποιοδήποτε λόγο θεωρήθηκαν ότι είχαν πρόοδο της νόσου, το ποσοστό των ασθενών χωρίς πρόοδο (αλλαγή TSS $\leq 0,5$) στους 24 μήνες ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Enbrel σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με την ομάδα μονοθεραπείας με Enbrel και την ομάδα μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (62%, 50% και 36% αντίστοιχα, $p < 0,05$). Η διαφορά μεταξύ Enbrel χορηγούμενο μόνο του και της μεθοτρεξάτης χορηγούμενης μόνη της ήταν επίσης σημαντική ($p < 0,05$). Μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας στη μελέτη, τα αντίστοιχα ποσοστά ασθενών που δεν παρουσίασαν πρόοδο στη νόσο ήταν 78% στην θεραπεία συνδυασμού Enbrel και μεθοτρεξάτης, 70% στην μονοθεραπεία με Enbrel και 61% στην μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των 50 mg Enbrel (δύο δόσεις των 25 mg υποδόρια ενέσιμα) χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως αξιολογήθηκαν σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 420 ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτήν την μελέτη, 53 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 214 ασθενείς έλαβαν 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως και 153 ασθενείς έλαβαν 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως. Τα προφίλ ασφαλείας και αποτελεσματικότητας και των δύο θεραπευτικών δόσεων Enbrel ήταν συγκρίσιμα την 8^η εβδομάδα όσον αφορά την επίδρασή τους, στα σημεία και στα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα δεδομένα της 16^{ης} εβδομάδας δεν έδειξαν συγκρισιμότητα (μη-κατωτερότητα) μεταξύ των δύο θεραπευτικών δοσολογικών σχημάτων.

Ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Το Enbrel συνιστάται για χρήση σε ασθενείς όπως ορίζεται στην παράγραφο 4.1. Οι ασθενείς του συγκεκριμένου πληθυσμού που «απέτυχαν να ανταποκριθούν» καθορίζονται από μη επαρκή ανταπόκριση (PASI < 50 ή PGA λιγότερο από καλό) ή επιδείνωση της ασθένειας κατά τη διάρκεια της

θεραπείας και οι οποίοι έπαιρναν επαρκή δοσολογία για ικανοποιητικά μεγάλο διάστημα για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση με τουλάχιστον κάθε μία από τις τρεις σημαντικότερες διαθέσιμες συστηματικές θεραπείες.

Η αποτελεσματικότητα του Enbrel έναντι άλλων συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση (που ανταποκρίνονται σε άλλες συστηματικές θεραπείες) δεν έχει αξιολογηθεί σε μελέτες όπου συγκρίνουν απευθείας το Enbrel με άλλες συστηματικές θεραπείες. Αντιθέτως, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Enbrel εκτιμήθηκε σε τέσσερις τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Το κύριο κριτήριο της αποτελεσματικότητας και των τεσσάρων μελετών ήταν η αναλογία των ασθενών σε κάθε θεραπευτική ομάδα που πέτυχαν βαθμολογία PASI 75 (δηλ., τουλάχιστον 75% βελτίωση στην αρχική τιμή της PASI) στις 12 εβδομάδες.

Η πρώτη μελέτη ήταν μια μελέτη φάσης 2 σε ασθενείς με ενεργό αλλά κλινικά σταθερή κατά πλάκας ψωρίαση σε $\geq 10\%$ της περιοχής επιφάνειας του σώματος των ασθενών ηλικίας ≥ 18 χρονών. Εκατόν δώδεκα (112) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να τους χορηγηθεί δόση 25 mg Enbrel (n=57) ή εικονικό φάρμακο (n=55) δύο φορές εβδομαδιαίως για 24 εβδομάδες.

Στη δεύτερη μελέτη εκτιμήθηκαν 652 ασθενείς με χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση όπου χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια κριτήρια ένταξης με την πρώτη μελέτη, με την προσθήκη ελάχιστης βαθμολογίας PASI=10 στη δοκιμασία διαλογής. Το Enbrel χορηγήθηκε σε δόσεις των 25 mg μία φορά εβδομαδιαίως, 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως ή 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως για 6 διαδοχικούς μήνες. Κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων της διπλά-τυφλής θεραπευτικής περιόδου, οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο ή μια από τις ανωτέρω τρεις δόσεις Enbrel. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ξεκίνησαν τυφλή θεραπεία με Enbrel (25 mg χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως) οι ασθενείς στις ενεργείς θεραπευτικές ομάδες συνέχισαν στην 24^η εβδομάδα τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά.

Στη τρίτη μελέτη εκτιμήθηκαν 583 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης στη μελέτη με την δεύτερη μελέτη. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 25 mg ή 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο δύο φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 25 mg Enbrel σε ανοικτή μελέτη δύο φορές εβδομαδιαίως για επιπλέον 24 εβδομάδες.

Στην τέταρτη μελέτη εκτιμήθηκαν 142 ασθενείς και είχε τα ίδια κριτήρια ένταξης στη μελέτη με την δεύτερη και τρίτη μελέτη. Στους ασθενείς σε αυτή την μελέτη χορηγήθηκαν 50 mg Enbrel ή εικονικό φάρμακο μία φορά εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες. Κατόπιν σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν 50 mg Enbrel σε ανοικτή μελέτη μία φορά εβδομαδιαίως για επιπλέον 12 εβδομάδες.

Στη πρώτη μελέτη η θεραπευτική ομάδα του Enbrel είχε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 ανταπόκριση στην 12^η εβδομάδα (30%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) ($p < 0,0001$). Στις 24 εβδομάδες, το 56% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του Enbrel πέτυχαν PASI 75 συγκριτικά με το 5% των ασθενών στη θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα βασικά αποτελέσματα στις δεύτερης, τρίτης και τέταρτης μελέτης παρουσιάζονται παρακάτω.

Ανταποκρίσεις Ασθενών με Ψωρίαση στην Δεύτερη, Τρίτη και Τέταρτη Μελέτη

| | Δεύτερη Μελέτη | | | | Τρίτη Μελέτη | | | Τέταρτη Μελέτη | | | |
|---|--|------------------|-----------|------|--------------|--|----------------|----------------|---|----------------|----------|
| | Εικονικό φάρμακο n = 166 12 ^η εβδ | -----Enbrel----- | | | | Εικονικό φάρμακο n = 193 12 ^η εβδ | ----Enbrel---- | | Εικονικό φάρμακο n = 46 12 ^η εβδ | ----Enbrel---- | |
| Ανταπόκριση (%) | | 25 mg BIW | 50 mg BIW | n=16 | n=164 | | 25 mg BIW | 50 mg BIW | | 50 mg QW | 50 mg QW |
| 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 ^β , εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤ 0,0001 έναντι του εικονικού φαρμάκου

α. Στην δεύτερη και τέταρτη μελέτη καμία στατιστική σύγκριση δεν έγινε στο εικονικό φάρμακο στην 24^η εβδομάδα, επειδή η αρχική ομάδα του εικονικού φαρμάκου άρχισε να λαμβάνει το Enbrel 25 mg BIW ή 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως από την 13^η εβδομάδα έως την 24^η εβδομάδα.

β. Dermatologist Static Global Assessment. Εξάλειψη των βλαβών ή σχεδόν εξάλειψη των βλαβών ορισμένο ως 0 ή 1 σε κλίμακα 0 έως 5.

Μεταξύ των ασθενών με κατά πλάκας ψωρίαση που τους χορηγήθηκε Enbrel, σημαντικές ανταποκρίσεις σχετικά με το εικονικό φάρμακο ήταν προφανείς κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης (2 εβδομάδων) και διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της θεραπείας.

Η δεύτερη μελέτη είχε επίσης μια περίοδο διακοπής της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς που πέτυχαν τουλάχιστον 50% βελτίωση στο δείκτη PASI στην 24^η εβδομάδα διέκοψαν τη θεραπεία. Μελετήθηκαν οι ασθενείς κατά την περίοδο που δεν λάμβαναν θεραπεία για την επανεμφάνιση (PASI ≥150% της αρχικής τιμής) και για το χρόνο υποτροπής (ορίζεται ως απώλεια τουλάχιστον της μισής από τη βελτίωση που επιτυγχάνθηκε μεταξύ της αρχικής τιμής και της 24^{ης} εβδομάδας). Κατά την περίοδο διακοπής του φαρμάκου, τα συμπτώματα της ψωρίασης επανήλθαν βαθμιαία με διάμεση τιμή χρόνου για την υποτροπή της νόσου 3 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή έξαρσης της νόσου όπως και δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ψωρίαση. Υπήρξαν κάποια στοιχεία για να υποστηριχθεί όφελος επαναλαμβανόμενης θεραπείας με Enbrel σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στη θεραπεία.

Στην τρίτη μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών (77%) που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε 50 mg δύο φορές εβδομαδιαίως και μείωσαν τη δόση Enbrel την 12^η εβδομάδα σε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως διατήρησαν την PASI 75 ανταπόκρισή τους έως την 36^η εβδομάδα. Για τους ασθενείς που έλαβαν 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως σε όλη τη μελέτη, η ανταπόκριση PASI 75 συνέχισε να βελτιώνεται μεταξύ της 12^{ης} και 36^{ης} εβδομάδας.

Στην τέταρτη μελέτη, η θεραπευτική ομάδα του Enbrel είχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με PASI 75 ανταπόκριση στην 12^η εβδομάδα (38%) συγκριτικά με την θεραπευτική ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2%) (p<0,0001). Για τους ασθενείς που έλαβαν 50 mg μία φορά εβδομαδιαίως σε όλη τη μελέτη, η απόκριση αποτελεσματικότητας συνέχισε να βελτιώνεται κατά 71% πετυχαίνοντας PASI 75 την 24^η εβδομάδα.

Σε μακράς διάρκειας (μέχρι 34 μήνες) ανοιχτές μελέτες όπου το Enbrel χορηγήθηκε χωρίς διακοπή, οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν και η ασφάλεια ήταν συγκρίσιμη με μελέτες μικρής διάρκειας.

Μία ανάλυση δεδομένων κλινικών μελετών δεν έδειξε κανένα χαρακτηριστικό της αρχικής εκτίμησης της νόσου το οποίο θα μπορούσε να βοηθήσει τους γιατρούς στην επιλογή της καταλληλότερου δοσολογικού σχήματος (διακοπτόμενου ή συνεχούς). Συνεπώς, η επιλογή της διακοπτόμενης ή συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να βασισθεί στην κρίση του γιατρού και τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς.

Αντισώματα στο Enbrel

Αντισώματα στην ετανερσέπτη έχουν ανιχνευθεί στον ορό του αίματος μερικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ετανερσέπτη. Αυτά τα αντισώματα ήταν όλα μη εξουδετερωτικά και γενικότερα παροδικά. Φαίνεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με εγκεκριμένες δόσεις ετανερσέπτης σε κλινικές δοκιμές μέχρι και 12 μήνες, αθροιστικά, τα ποσοστά των αντισωμάτων αντί-ετανερσέπτης βρέθηκαν περίπου στο 6% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 7,5% των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα, 2% των ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, 7% των ασθενών με ψωρίαση, 9,7% ασθενών με παιδιατρική ψωρίαση και 4,8% των ασθενών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα.

Η αναλογία των ασθενών που ανέπτυξαν αντισώματα στην ετανερσέπτη σε δοκιμές μεγαλύτερης διάρκειας (μέχρι 3,5 έτη) αυξάνεται με το χρόνο, όπως αναμενόταν. Ωστόσο, λόγω της παροδικής φύσης τους, η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων που ανιχνεύθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης ήταν γενικά μικρότερη από το 7% σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωρίαση.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη για την ψωρίαση στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 50 mg δύο φορές την εβδομάδα για 96 εβδομάδες, η επίπτωση εμφάνισης των αντισωμάτων που παρατηρήθηκαν σε κάθε σημείο αξιολόγησης έφτασε μέχρι 9% περίπου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι τιμές Enbrel στον ορό προσδιορίστηκαν με μία μέθοδο Τεχνικής Ενζυμικού Ανοσοπροσοφητικού Προσδιορισμού (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), η οποία μπορεί να ανιχνεύει μεταβολίτες αντιδρώντες στην ELISA καθώς και το αρχικό συστατικό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αν και υπάρχει αποβολή στα ούρα της ραδιενεργής ουσίας μετά από χορήγηση ραδιοσημασμένης ετανερσέπτης σε ασθενείς και εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις ετανερσέπτης σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η παρουσία ηπατικής δυσλειτουργίας δεν απαιτεί μεταβολή της δοσολογίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

Σε μία μελέτη Enbrel με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα πολυαρθρικής πορείας, σε 69 ασθενείς (ηλικίας 4 έως 17 ετών) χορηγήθηκε 0,4 mg Enbrel/kg δύο φορές εβδομαδιαίως για τρεις μήνες. Οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Τα πιο μικρά παιδιά (ηλικίας 4 ετών) είχαν ελαττωμένη κάθαρση (αυξημένη κάθαρση όταν γίνει προσαρμογή βάσει βάρους) συγκριτικά με τα πιο μεγάλα παιδιά (ηλικίας 12 ετών) και τους ενήλικες. Η χορήγηση ίδιας δοσολογίας συνεπάγεται ότι ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας

10-17 ετών) θα έχουν επίπεδα ορού κοντά σε αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, τα νεώτερα παιδιά θα έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα.

Παιδιατρικοί ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση

Ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση (ηλικίας 4-17 ετών) έλαβαν 0,8 mg/kg (έως τη μέγιστη δόση των 50 mg ανά εβδομάδα) ετανερσέπτης μία φορά εβδομαδιαίως μέχρι και για 48 εβδομάδες. Οι μέσες κατώτερες συγκεντρώσεις στον ορό σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκαν από 1,6 έως 2,1 mcg/ml στις εβδομάδες 12, 24 και 48. Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με παιδιατρική κατά πλάκας ψωρίαση ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (που έλαβαν θεραπεία με 0,4 mg/kg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως, έως τη μέγιστη δόση των 50 mg εβδομαδιαίως). Αυτές οι μέσες συγκεντρώσεις ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση που ακολούθησαν αγωγή με 25 mg ετανερσέπτης δύο φορές εβδομαδιαίως.

Ενήλικες

Απορρόφηση

Η ετανερσέπτη απορροφάται αργά από το σημείο της υποδόριας ένεσης, προσεγγίζοντας τη μέγιστη συγκέντρωση περίπου 48 ώρες μετά τη χορήγηση μίας απλής δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 76%. Με χορήγηση δύο δόσεων εβδομαδιαίως, αναμένεται ότι οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου διπλάσιες αυτών που παρατηρούνται μετά από απλές δόσεις. Μετά από μία απλή υποδόρια δόση Enbrel των 25 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν $1,65 \pm 0,66$ μg/ml και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ήταν $235 \pm 96,6$ μg•hr/ml.

Το προφίλ της μέσης συγκέντρωσης στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία ήταν C_{max} της τάξης των 2,4 mg/l έναντι 2,6 mg/l, C_{min} της τάξης των 1,2 mg/l έναντι 1,4 mg/l και μερικό AUC της τάξης των 297 mgh/l έναντι 316 mgh/l για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (n=21) έναντι των 25 mg Enbrel δύο φορές εβδομαδιαίως (n=16), αντίστοιχα. Σε μια ανοιχτή, μίας δόσης, διασταυρούμενη μελέτη δύο θεραπευτικών σκελών σε υγιείς εθελοντές, η ετανερσέπτη χορηγούμενη ως μία άπαξ δόση των 50 mg/ml βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμη με δύο ταυτόχρονες ενέσεις των 25 mg/ml.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό ασθενών με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, τα AUCs της ετανερσέπτης σε σταθερή κατάσταση ήταν $466 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$ και $474 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$ για τα 50 mg Enbrel μία φορά εβδομαδιαίως (N=154) και για τα 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως (N=148), αντίστοιχα.

Κατανομή

Απαιτείται μία δισ-εκθετική καμπύλη για να περιγράψει την συγκέντρωση της ετανερσέπτης έναντι του χρόνου. Ο κεντρικός όγκος κατανομής της ετανερσέπτης είναι 7,6 l, ενώ ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 10,4 l.

Αποβολή

Η ετανερσέπτη αποβάλλεται αργά από το σώμα. Η ημιπερίοδος ζωής είναι μακρά, περίπου 70 ώρες. Η κάθαρση είναι περίπου 0,066 l/hr σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, λίγο χαμηλότερη από την τιμή των 0,11 l/hr που παρατηρήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική του Enbrel σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ασθενείς με κατά πλάκας ψωρίαση είναι παρόμοια.

Δεν υπάρχει προφανής διαφορά στη φαρμακοκινητική μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Γραμμικότητα

Η δοσολογική αναλογικότητα δεν αξιολογήθηκε τυπικά, αλλά δεν υπάρχει προφανής κορεσμός της κάθαρσης σε όλο το εύρος δοσολογιών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις τοξικολογικές μελέτες με Enbrel δεν υπήρξε ένδειξη δόσοπεριοριστικής τοξικότητας ή βλάβης των οργάνων στόχων. Το Enbrel θεωρήθηκε μη γενετοτοξικό από έναν αριθμό *in vitro* και *in vivo* μελετών. Μελέτες καρκινογένεσης και κλασσικές αξιολογήσεις της γονιμότητας και της τοξικότητας μετά τη γέννηση, δεν διεξήχθησαν με το Enbrel εξαιτίας της ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντισωμάτων στα τρωκτικά.

Το Enbrel δεν προκάλεσε θάνατο ή εμφανή σημεία τοξικότητας σε ποντικούς ή αρουραίους μετά μια απλή υποδόρια δόση 2000 mg/kg ή μια απλή ενδοφλέβια δόση 1000 mg/kg. Το Enbrel δεν έδειξε δόσοπεριοριστική τοξικότητα ή τοξικότητα σε όργανα στόχους σε πιθήκους *cynomolgus* μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης (15 mg/kg) δύο φορές εβδομαδιαίως για 4 ή 26 συνεχείς εβδομάδες όπου επέφερε βάσει της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό που ήταν παραπάνω από 27 φορές υψηλότερες από αυτές που λήφθηκαν σε άτομα στη συνιστώμενη δόση των 25 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Μαννιτόλη (E421)

Σακχαρόζη

Τρομεταμόλη

Διαλύτης

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Επειδή δεν διατίθενται μελέτες συμβατότητας, το προϊόν αυτό δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Από μικροβιολογική άποψη, το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 6 ώρες μετά την ανασύσταση σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τις 6 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C, εκτός και εάν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε κάτω από ελεγχόμενο και αποδεδειγμένα αποστειρωμένο περιβάλλον.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (θερμοκρασία 2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Το Enbrel μπορεί να φυλάσσεται σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δεν πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από διαυγές γυαλί (4 ml, γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, ασφάλεια από αλουμίνιο και αποσπώμενο πλαστικό πώμα. Το Enbrel διατίθεται με σύριγγες προγεμισμένες με ύδωρ για ενέσιμα. Οι σύριγγες είναι αντίστοιχες με το γυαλί τύπου I.

Τα κουτιά περιέχουν 4 φιαλίδια Enbrel, 4 προγεμισμένες σύριγγες με ύδωρ για ενέσιμα, 4 βελόνες, 4 προσαρμογείς φιαλιδίων και 8 τολύπια με οινόπνευμα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Το Enbrel πρέπει να ανασυσταθεί με 1 ml ύδατος για ενέσιμα πριν τη χρήση και να χορηγηθεί με υποδόρια ένεση. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβόλους, νιφάδες ή σωματίδια. Κάποια ποσότητα λευκού αφρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο – αυτό είναι φυσιολογικό. Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν δεν διαλυθεί όλη η σκόνη στο φιαλίδιο μέσα σε 10 λεπτά. Αν είναι αυτή η περίπτωση, δοκιμάστε ξανά με άλλο φιαλίδιο.

Πλήρεις οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση του ανασυσταμένου φιαλιδίου Enbrel δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Φεβρουαρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Φεβρουαρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Γερμανία

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant, Hampshire
PO9 2NG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία σε οποιοδήποτε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει, με την αρμόδια αρχή του εν λόγω Κράτους Μέλους, το τελικό εκπαιδευτικό υλικό, το οποίο αποτελείται από πληροφορίες που παρέχονται σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το προϊόν, για την ορθή και ασφαλή χρήση της προγεμισμένης πένας και την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που πρέπει να δίνεται στους ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:

- Ενημερωτικό οδηγό που να διευκολύνει την εκπαίδευση του ασθενή στην ασφαλή χρήση της προγεμισμένης πένας
- Συσκευή επίδειξης χωρίς βελόνα
- Εκπαιδευτικό υλικό για διάθεση στους ασθενείς

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία για τους ασθενείς που λαμβάνουν Enbrel:

- Τον κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης
- Τον κίνδυνο Συμφορητικής Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΣΚΑ).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ – ΕΥ/1/99/126/002

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο Enbrel περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα άλλα συστατικά του Enbrel είναι:
Κόνις: Μαννιτόλη, σακχαρόζη και τρομεταμόλη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
4 φιαλίδια με σκόνη
8 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικής φύλαξης.

Αφού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, συνιστάται άμεση χρήση (έως το μέγιστο των 6 ωρών).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Θα χρειαστείτε επίσης 1 ml ύδατος για ενέσιμα και μία σύριγγα για τη χορήγηση του Enbrel

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – EU/1/99/126/002

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enbrel 25 mg κόνις για ενέσιμο
ετανερσέπτη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΟ ΠΙΣΩ ΜΕΡΟΣ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ – EU/1/99/126/002

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enbrel 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
ετανερσέπτη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ – EU/1/99/126/003-005

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο Enbrel περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα άλλα συστατικά του Enbrel είναι:
Κόνις: Μαννιτόλη, σακχαρόζη και τρομεταμόλη.
Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

4 φιαλίδια με σκόνη
4 προγεμισμένες σύριγγες με 1 ml διαλύτη
4 βελόνες από ανοξείδωτο ατσάλι
4 προσαρμογείς φιαλιδίων
8 τολύπια με οινόπνευμα

8 φιαλίδια με σκόνη
8 προγεμισμένες σύριγγες με 1 ml διαλύτη
8 βελόνες από ανοξείδωτο ατσάλι
8 προσαρμογείς φιαλιδίων
16 τολύπια με οινόπνευμα

24 φιαλίδια με σκόνη
24 προγεμισμένες σύριγγες με 1 ml διαλύτη
24 βελόνες από ανοξείδωτο ατσάλι
24 προσαρμογείς φιαλιδίων
48 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικής φύλαξης.

Αφού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, συνιστάται άμεση χρήση (έως το μέγιστο των 6 ωρών).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/003 4 φιαλίδια
EU/1/99/126/004 8 φιαλίδια
EU/1/99/126/005 24 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – EU/1/99/126/003-005

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enbrel 25 mg κόνις για ενέσιμο
ετανερσέπτη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ – EU/1/99/126/003-005

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Enbrel
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml ύδωρ για ενέσιμα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΟ ΠΙΣΩ ΜΕΡΟΣ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ – EU/1/99/126/003-005**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enbrel 25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
ετανερσέπτη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg Προγεμισμένη Σύριγγα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα Enbrel περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα άλλα συστατικά του Enbrel είναι:
Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, L- αργινίνη υδροχλωρική, διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες
4 τολύπια με οινόπνευμα

8 προγεμισμένες σύριγγες
8 τολύπια με οινόπνευμα

12 προγεμισμένες σύριγγες
12 τολύπια με οινόπνευμα

24 προγεμισμένες σύριγγες
24 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Συμβουλή για την ένεση:
Κάνετε την ένεση του διαλύματος αφού φτάσει τη θερμοκρασία δωματίου (15 με 30 λεπτά αφού βγάλετε το προϊόν από το ψυγείο).
Κάνετε την ένεση αργά, υπό γωνία 45° έως 90° προς το δέρμα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικής φύλαξης.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/013 4 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/99/126/014 8 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/99/126/015 24 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/99/126/026 12 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg Προγεμισμένη Σύριγγα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο
ετανερσέπτη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

25 mg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ – EU/1/99/126/016-018 (50 mg Προγεμισμένη Σύριγγα)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα Enbrel περιέχει 50 mg ετανερσέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα άλλα συστατικά του Enbrel είναι:
Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, L- αργινίνη υδροχλωρική, διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2 προγεμισμένες σύριγγες
2 τολύπια με οινόπνευμα

4 προγεμισμένες σύριγγες
4 τολύπια με οινόπνευμα

12 προγεμισμένες σύριγγες
12 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.χ
Υποδόρια χρήση.

Συμβουλή για την ένεση:

Κάνετε την ένεση του διαλύματος αφού φτάσει τη θερμοκρασία δωματίου (15 με 30 λεπτά αφού βγάλετε το προϊόν από το ψυγείο).

Κάνετε την ένεση αργά, υπό γωνία 45 έως 90° προς το δέρμα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικής φύλαξης.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/016 2 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/99/126/017 4 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/99/126/018 12 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enbrel 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ – EU/1/99/126/016-018 (50 mg
Προγεμισμένη Σύριγγα)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 50 mg ενέσιμο
ετανερσέπτη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ – ΕΥ/1/99/126/019-021 (50 mg Προγεμισμένη Συσκευή Τύπου Πένας)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Enbrel περιέχει 50 mg ετανερσέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα άλλα συστατικά του Enbrel είναι:
Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, L- αργινίνη υδροχλωρική, διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (MYCLIC)

2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας MYCLIC
2 τολύπια με οινόπνευμα

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας MYCLIC
4 τολύπια με οινόπνευμα

12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας MYCLIC
12 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Συμβουλή για την ένεση:
Κάνετε την ένεση του διαλύματος αφού φτάσει τη θερμοκρασία δωματίου (15 με 30 λεπτά αφού βγάλετε το προϊόν από το ψυγείο).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικής φύλαξης.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/019 2 προγεμισμένες πένες
EU/1/99/126/020 4 προγεμισμένες πένες
EU/1/99/126/021 12 προγεμισμένες πένες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enbrel 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ–
EU/1/99/126/019-021 (50 mg Προγεμισμένη Συσκευή Τύπου Πένας)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ετανερσέπτη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg/1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ – ΕΥ/1/99/126/022 (για παιδιατρική χρήση)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο Enbrel περιέχει 10 mg ετανερσέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα άλλα συστατικά του Enbrel είναι:
Κόνις: Μαννιτόλη, σακχαρόζη και τρομεταμόλη.
Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

4 φιαλίδια με σκόνη
4 προγεμισμένες σύριγγες με 1 ml διαλύτη
4 βελόνες από ανοξείδωτο ατσάλι
4 προσαρμογείς φιαλιδίων
8 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Το φιαλίδιο των 10 mg προορίζεται για παιδιά που τους έχει συνταγογραφηθεί χορήγηση δόσης μικρότερης ή ίσης των 10 mg. Ακολουθήστε τις οδηγίες του ιατρού.

Κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία φορά στον κάθε ασθενή, ενώ το υπολειπόμενο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικής φύλαξης.

Αφού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, συνιστάται άμεση χρήση (έως το μέγιστο των 6 ωρών).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/022

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ ΓΡΑΦΗ BRAILLE**

Enbrel 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – EU/1/99/126/022 (για παιδιατρική χρήση)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 10 mg κόνις για ενέσιμο
ετανερσέπτη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ – EU/1/99/126/022 (για παιδιατρική χρήση)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαλύτης για το Enbrel
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml ύδωρ για ενέσιμα

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΟ ΠΙΣΩ ΜΕΡΟΣ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ – EU/1/99/126/022 (για παιδιατρική χρήση)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 10 mg

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ – EU/1/99/126/023-025 (25 mg Προγεμισμένη Συσκευή Τύπου Πένας)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ετανερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Enbrel περιέχει 25 mg ετανερσέπτη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα άλλα συστατικά του Enbrel είναι:
Σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, L- αργινίνη υδροχλωρική, διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (MYCLIC)

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας MYCLIC
4 τολύπια με οινόπνευμα

8 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας MYCLIC
8 τολύπια με οινόπνευμα

24 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας MYCLIC
24 τολύπια με οινόπνευμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Υποδόρια χρήση.

Συμβουλή για την ένεση:
Κάνετε την ένεση του διαλύματος αφού φτάσει τη θερμοκρασία δωματίου (15 με 30 λεπτά αφού βγάλετε το προϊόν από το ψυγείο).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για λεπτομέρειες εναλλακτικής φύλαξης.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/126/023 4 προγεμισμένες πένες
EU/1/99/126/024 8 προγεμισμένες πένες
EU/1/99/126/025 24 προγεμισμένες πένες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Enbrel 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

**ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ–
EU/1/99/126/023-025 (25 mg Προγεμισμένη Συσκευή Τύπου Πένας)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ετανερσέπτη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

25 mg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Enbrel 25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα Ετανερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο (και τις δύο πλευρές) το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enbrel.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς ή για το παιδί που βρίσκεται υπό τη φροντίδα σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και αν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών είναι καταναμεμημένες στις ακόλουθες 7 παραγράφους:

1. Τι είναι το Enbrel και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel (βλέπε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Enbrel και ποια είναι η χρήση του

Το Enbrel είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Enbrel δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Enbrel μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας** και μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση** – σε κάθε περίπτωση, συνήθως όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το Enbrel συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Enbrel μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Enbrel μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες. Για τους ασθενείς με πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οίδηματώδεις αρθρώσεις (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το Enbrel μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη στις αρθρώσεις αυτές, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Enbrel επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
 - Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών
 - Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Μην χρησιμοποιήσετε το Enbrel

- εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε είστε αλλεργικοί στην ετανεрсέπη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Enbrel (παρατίθενται στην παράγραφο 6). Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια σοβαρή λοίμωξη του αίματος, που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης. Εάν δεν είστε βέβαιοι, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Enbrel.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργική επέμβαση:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μία νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Enbrel.
- **Λοιμώξεις/ διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή υποφέρετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα μίας λοίμωξης όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακοπεί σε εσάς ή το παιδί η χρήση του Enbrel.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για κλινικά σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Enbrel. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνης. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ

σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, πυρετός) ή άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Enbrel. Η θεραπεία με το Enbrel μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Enbrel.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Enbrel σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινώνεται.
- **Διαταραχές του αίματος:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα όπως επίμονο πυρετό, πονόλαιμο, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος που μπορεί να απαιτούν διακοπή του Enbrel.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Enbrel είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Enbrel πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Enbrel. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από το μέσο όρο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Enbrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει Enbrel ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το Enbrel έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Enbrel, ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμειλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχει εκτεθεί σε ανεμειλογιά όταν λαμβάνετε Enbrel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμειλογιά.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Enbrel δεν συνιστάται για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν πάσχετε εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, από κοκκιωμάτωση Wegener.
- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Enbrel.

Παιδιά και έφηβοι

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Enbrel. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Enbrel. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.

- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιονδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Enbrel δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Enbrel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων ανακίνρα, αβατασέπτη ή σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή από τον γιατρό. Εσείς ή το παιδί δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Enbrel με φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία ανακίνρα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει Enbrel κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει Enbrel ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Μια άλλη μελέτη δεν διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών όταν η μητέρα είχε λάβει Enbrel στην εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν έναντι του πιθανού κινδύνου για το βρέφος σας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Enbrel δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Enbrel περνά στο μητρικό γάλα.

Ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η χρήση του Enbrel δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Enbrel είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα. Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να ενίεται το Enbrel.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορεί να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να πάρετε το Enbrel και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η κατάλληλη δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα, η συνηθισμένη δόση είναι 0,4 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 25 mg), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση), χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση, η συνηθισμένη δόση είναι 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg) και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (με υποδόρια ένεση).

Το Enbrel μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Η σκόνη πρέπει να διαλύεται πριν τη χρήση. **Λεπτομερείς οδηγίες πως να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel δίνονται στην παράγραφο 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».** Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Enbrel με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να σας βοηθήσει να το θυμάστε, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιές ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Enbrel.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική (είτε γιατί ενέσατε περισσότερο για μια μεμονωμένη περίπτωση, είτε γιατί το χρησιμοποιήσατε συχνότερα), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό άμεσα. Πάντα να έχετε μαζί σας το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, ακόμα κι αν αυτό είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να ενέσετε το Enbrel

Εάν ξεχάσετε μία δόση, θα πρέπει να την ενέσετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα οπότε σε αυτήν την περίπτωση μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην παίρνετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Enbrel

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οτιδήποτε από τα ακόλουθα, μην ενέσετε περαιτέρω το Enbrel. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα ζέστης
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει μια αλλεργική αντίδραση στο Enbrel, τότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, τότε εσείς ή το παιδί μπορεί να χρειάζεστε επειγόντως ιατρική περίθαλψη.

- Συμπτώματα **σοβαρών λοιμώξεων** όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις
- Συμπτώματα **διαταραχών του αίματος** όπως εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα
- Συμπτώματα **νευρικών διαταραχών** όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, αλλαγές στην όραση, πόνο στον οφθαλμό ή εμφάνιση αδυναμίας σε κάποιο χέρι ή πόδι
- Συμπτώματα **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη
- Συμπτώματα **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του αίματος και τα πιθανά συμπτώματα εξαρτώνται από το είδος και το σημείο εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί

να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα

- Συμπτώματα **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση
- Συμπτώματα λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση
- Συμπτώματα **φλεγμονής των αγγείων του αίματος**, όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Enbrel περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεων του δέρματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγίας, εκχυμώσεων, ερυθρότητας, κνησμού, πόνου και οιδήματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας). Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν μία αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνίδωση), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).
- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθριματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνησιμώδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους), φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση

ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή).

- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα): ανεπάρκεια του μυελού των οστών για παραγωγή απαραίτητων κυττάρων του αίματος.
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μία λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με όσες αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Προτού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, το Enbrel μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί μέσα σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Enbrel απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία που το Enbrel θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Αφού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, συνιστάται άμεση χρήση. Ωστόσο, το διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 6 ώρες εάν διατηρείται σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή εάν περιέχει σωματίδια. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έωςυπο κίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια.

Απορρίψτε με προσοχή όση ποσότητα διαλύματος Enbrel δεν ενέθηκε μέσα σε 6 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enbrel

Η δραστική ουσία του Enbrel είναι η ετανερσέπτη. Κάθε φιαλίδιο Enbrel 25 mg περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Σκόνη: Μαννιτόλη (E421), σακχαρόζη και τρομεταμόλη

Εμφάνιση του Enbrel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Enbrel 25 mg διατίθεται ως λευκή σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο). Κάθε κουτί περιέχει 4 φιαλίδια άπαξ-δόσης και 8 τολύπια με οινόπνευμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel

Το κεφάλαιο αυτό διαιρείται στα ακόλουθα υποκεφάλαια:

- α. Εισαγωγή
- β. Προετοιμάζοντας μια ένεση
- γ. Προετοιμάζοντας τη δόση Enbrel για ένεση
- δ. Προσθέτοντας ύδωρ για ενέσιμα
- ε. Αφαίρεση του διαλύματος Enbrel από το φιαλίδιο
- στ. Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης
- ζ. Προετοιμάζοντας το σημείο της ένεσης και ενίοντας το διάλυμα Enbrel
- η. Απόρριψη των υλικών

α. Εισαγωγή

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δείξουν τις τεχνικές για να κάνετε την ένεση μόνος σας ή να κάνετε την ένεση σε ένα παιδί. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μια ένεση εάν δεν είστε σίγουρος ότι καταλάβατε πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση.

Αυτή η ένεση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με κάποιο άλλο φάρμακο.

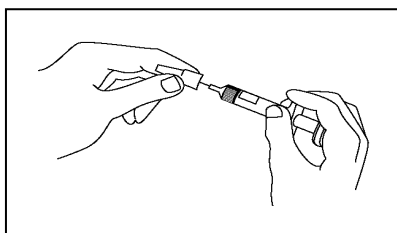
β. Προετοιμάζοντας μια ένεση

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας.
- Επιλέξτε μια καθαρή, καλά φωτισμένη, επίπεδη επιφάνεια εργασίας.
- Βγάλτε το Enbrel φιαλίδιο εκτός ψυγείου και τοποθετήστε το σε επίπεδη επιφάνεια.
- Θα χρειαστείτε επίσης τα ακόλουθα είδη:
Μια αποστειρωμένη σύριγγα και βελόνα(ες) των 25 gauge x 16 mm ή παρόμοια
Ένα φιαλίδιο ή μια αμπούλα ύδατος για ενέσιμα
2 τολύπια με οινόπνευμα
- Ελέγξτε τις ημερομηνίες λήξης στις ετικέτες του φιαλιδίου και του ύδατος για ενέσιμα. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά τον αναγραφόμενο μήνα και έτος.

γ. Προετοιμάζοντας τη δόση Enbrel για ένεση

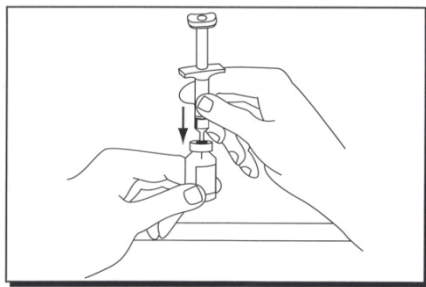
- Αφαιρέστε το πλαστικό καπάκι από το φιαλίδιο του Enbrel. **ΜΗΝ** αφαιρείτε το γκρίζο πώμα εισχώρησης ή το αλουμινένιο δαχτυλίδι γύρω από το πάνω μέρος του φιαλιδίου.
- Χρησιμοποιήστε ένα νέο τολύπιο με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το γκρίζο πώμα εισχώρησης στο φιαλίδιο του Enbrel. Αφού το καθαρίσετε, μην αγγίζετε το πώμα εισχώρησης με τα χέρια σας.
- Ελέγξτε ότι υπάρχει βελόνα στη σύριγγά σας, εάν δεν είστε σίγουροι για το πώς να τοποθετήσετε τη βελόνα ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας μονομιάς τραβώντας το σταθερά από τη σύριγγα προσέχοντας να μην αγγίξετε την βελόνα ή μην αφήσετε να έρθει σε επαφή με κάποια επιφάνεια (βλέπε Σχήμα 1). Προσέξτε να μη λυγίσετε ή στρέψετε το κάλυμμα κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης ώστε να αποφύγετε φθορά της βελόνας.

Σχήμα 1

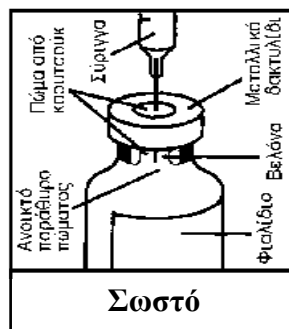


- Ελέγξτε ότι η σύριγγά σας περιέχει 1 ml ύδατος για ενέσιμα.
- Εάν δεν είστε σίγουροι για το πώς να γεμίσετε τη σύριγγά σας ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο.
- Επιβεβαιωθείτε ότι η σύριγγά σας δεν περιέχει φυσαλίδες αέρα.
- Με το Enbrel φιαλίδιο όρθιο σε επίπεδη επιφάνεια, όπως αυτή του τραπεζιού, εισάγετε τη σύριγγα κάθετα μέσα από το κεντρικό δακτυλίδι του γκριζου πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου (βλέπε Σχήμα 2). Εάν η βελόνα έχει ευθυγραμμιστεί σωστά, θα αισθανθείτε μία ελαφριά αντίσταση και μετά έναν "ήχο" καθώς η βελόνα θα περνάει από το κέντρο του πώματος εισχώρησης. Ελέγξτε ότι η άκρη της βελόνας είναι μέσα στο παράθυρο του πώματος εισχώρησης (βλέπε Σχήμα 3). Εάν η βελόνα δεν έχει ευθυγραμμιστεί σωστά, θα αισθανθείτε συνεχή αντίσταση καθώς διέρχεται μέσω του πώματος εισχώρησης και δεν θα υπάρξει "ήχος". Μην εισάγετε τη βελόνα σε γωνία, αυτό μπορεί να λυγίσει τη βελόνα ή και να εμποδίσει την κατάλληλη προσθήκη του διαλύτη μέσα στο φιαλίδιο (βλέπε Σχήμα 4).

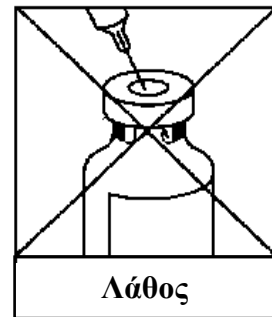
Σχήμα 2



Σχήμα 3



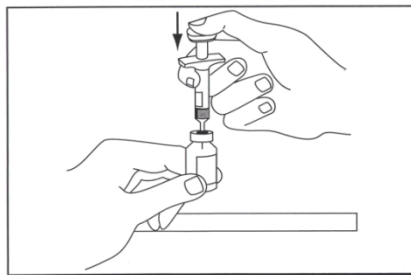
Σχήμα 4



δ. Προσθέτοντας ύδωρ για ενέσιμα

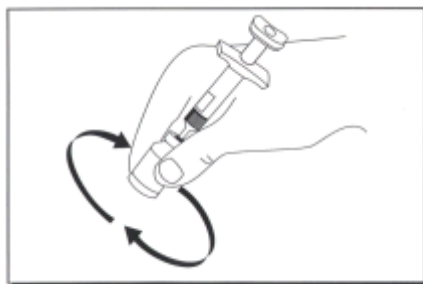
- Ωθήστε το έμβολο μέσα **ΠΟΛΥ ΑΡΓΑ** έως ότου πάει όλο το ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθεί ο αφρός (πολλές φυσαλίδες) (βλέπε Σχήμα 5).

Σχήμα 5



- Αφήστε τη σύριγγα στη θέση της. Κουνήστε απαλά μερικές φορές το φιαλίδιο σχηματίζοντας κύκλους, έτσι ώστε να διαλυθεί η σκόνη (βλέπε Σχήμα 6). **ΜΗΝ** κουνάτε έντονα το φιαλίδιο. Περιμένετε μέχρις ότου διαλυθεί όλη η σκόνη (συνήθως λιγότερο από 10 λεπτά). Το διάλυμα πρέπει να είναι διαγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια. Κάποια ποσότητα λευκού αφρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο – αυτό είναι φυσιολογικό. **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε το Enbrel εάν δεν διαλυθεί όλη η σκόνη στο φιαλίδιο μέσα σε 10 λεπτά. Δοκιμάστε ξανά με ένα νέο φιαλίδιο Enbrel, ύδωρ για ενέσιμα, σύριγγα, βελόνα και τολύπια.

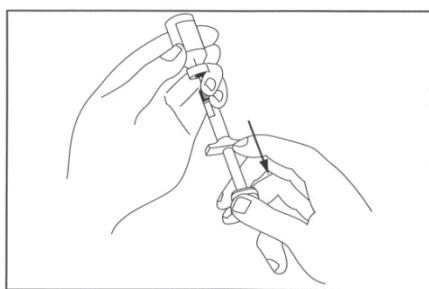
Σχήμα 6



ε. Αφαίρεση του διαλύματος Enbrel από το φιαλίδιο

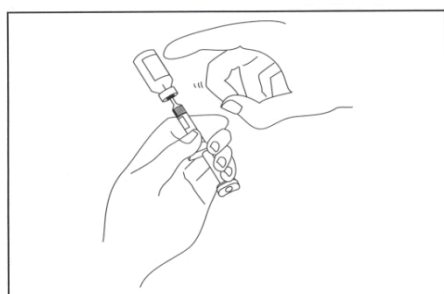
- Με την βελόνα μέσα στο φιαλίδιο, κρατήστε το φιαλίδιο ανάποδα στο ύψος των ματιών. Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω ώστε να τραβηχτεί το υγρό μέσα στη σύριγγα (βλέπε Σχήμα 7). Καθώς η στάθμη του υγρού πέφτει στο φιαλίδιο, ίσως χρειαστεί να τραβήξετε τη βελόνα έξω κατά ένα μέρος διατηρώντας την άκρη της βελόνας μέσα στο υγρό. Για τους ενήλικες ασθενείς, τραβήξτε όλο το περιεχόμενο. Για τα παιδιά, τραβήξτε μέρος μόνο του υγρού όπως σας έχει καθοδηγήσει ο γιατρός του παιδιού σας.

Σχήμα 7



- Με την βελόνα ακόμη μέσα στο φιαλίδιο, ελέγξτε την σύριγγα για φυσαλίδες αέρα. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα για να κάνετε τις φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος της σύριγγας, κοντά στη βελόνα (βλέπε Σχήμα 8). Πιέστε αργά το έμβολο να σπρώξει τις φυσαλίδες έξω από τη σύριγγα και μέσα στο φιαλίδιο. Όταν το κάνετε αυτό, εάν κατά λάθος σπρώξετε υγρό πίσω στο φιαλίδιο, τραβήξτε αργά πίσω το έμβολο για να τραβήξετε το υγρό πίσω μέσα στη σύριγγα.

Σχήμα 8



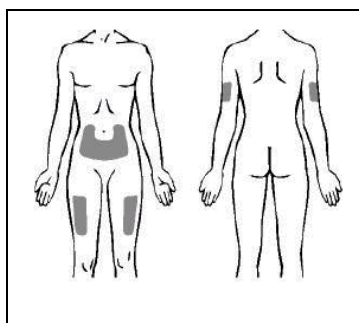
- Τραβήξτε τη βελόνα εντελώς έξω από το φιαλίδιο. Πάλι, μην αγγίξετε τη βελόνα ή την αφήσετε να αγγίξει κάποια επιφάνεια.

(Σημείωση: Αφού έχετε ολοκληρώσει αυτά τα βήματα, μια μικρή ποσότητα υγρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο. Αυτό είναι φυσιολογικό.)

στ. Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης

- Τα τρία προτεινόμενα σημεία για την ένεση του Enbrel συμπεριλαμβάνουν: (1) το μπροστινό μέσο τμήμα των μηρών, (2) την κοιλιά εκτός από την περιοχή ακτίνας 5 cm γύρω από τον ομφαλό και (3) την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα (βλέπε Σχήμα 9). Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

Σχήμα 9

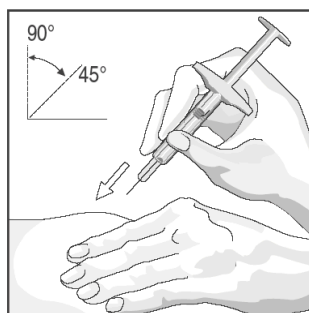


- Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα διαφορετικό σημείο για κάθε νέα ένεση. Κάθε νέα ένεση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 cm μακριά από το σημείο της προηγούμενης. Μην ενίετε σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό. Αποφύγετε περιοχές με ουλές ή ραβδώσεις (Ίσως είναι χρήσιμο να κρατάτε σημειώσεις για τις θέσεις των προηγούμενων ενέσεων).
- Εάν εσείς ή το παιδί έχετε ψωρίαση, θα πρέπει να προσπαθήσετε να μην ενέσετε απ' ευθείας σε καμία από τις υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες, φολιδωτές, δερματικές πλάκες («ψωριασικές δερματικές αλλοιώσεις»)

ζ. Προετοιμάζοντας το σημείο της ένεσης και ενίοντας το διάλυμα Enbrel

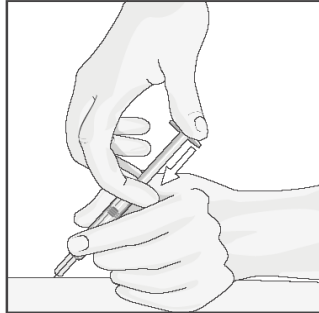
- Σκουπίστε με ένα τολύπιο με οινόπνευμα το σημείο που θα γίνει η ένεση Enbrel, κάνοντας κυκλικές κινήσεις. **ΜΗΝ** αγγίζετε αυτή την περιοχή ξανά πριν κάνετε την ένεση. Όταν η καθαρισμένη περιοχή του δέρματος έχει στεγνώσει, τσιμπήστε και κρατήστε τη σταθερή με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σαν ένα μολύβι (βλέπε Σχήμα 10).
- Με μια γρήγορη, μικρή κίνηση, σπρώξτε τη βελόνα μέχρι τέρμα μέσα στο δέρμα σε γωνία μεταξύ 45° και 90° μοιρών (βλέπε Σχήμα 10). Με την εμπειρία, θα βρείτε τη γωνία η οποία διευκολύνει περισσότερο εσάς ή το παιδί. Προσέξτε να μην πιέσετε τη βελόνα στο δέρμα πολύ αργά ή με μεγάλη δύναμη.

Σχήμα 10



- Όταν η βελόνα έχει εισαχθεί τελείως μέσα στο δέρμα, αφήστε ελεύθερο το δέρμα που κρατάτε. Με το ελεύθερο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα κοντά στη βάση της για να τη σταθεροποιήσετε. Μετά πιέστε το έμβολο ώστε να ενεθεί όλο το διάλυμα με έναν **αργό**, σταθερό ρυθμό (βλέπε Σχήμα 11).

Σχήμα 11



- Όταν η σύριγγα αδειάσει, βγάλτε τη βελόνα από το δέρμα προσέχοντας να την κρατάτε στη γωνία που είχε, όταν την είχατε εισάγει.
- Πιέστε ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο σημείο της ένεσης για 10 δευτερόλεπτα. Ίσως εμφανιστεί λίγο αίμα. **ΜΗΝ** τρίβετε το σημείο της ένεσης. Ο επίδεσμος είναι προαιρετικός.

η. Απόρριψη των υλικών

- Η σύριγγα και η βελόνα δεν πρέπει **ΠΟΤΕ** να ξαναχρησιμοποιηθούν. **Ποτέ** μην επανατοποθετήσετε το καπάκι στη βελόνα. Απορρίψτε τη βελόνα και σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με κάποιον γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό που να είναι εξουκλειωμένος με το Enbrel.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Enbrel 25 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα Ετανερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο (και τις δύο πλευρές) το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enbrel.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς ή για το παιδί που βρίσκεται υπό τη φροντίδα σας. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και αν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών είναι καταναμεμημένες στις ακόλουθες 7 παραγράφους:

1. Τι είναι το Enbrel και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel (βλέπε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Enbrel και ποια είναι η χρήση του

Το Enbrel είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Enbrel δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Enbrel μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας** και μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση** – σε κάθε περίπτωση, συνήθως όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το Enbrel συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Enbrel μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Enbrel μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες. Για τους ασθενείς με πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οίδηματώδεις αρθρώσεις (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το Enbrel μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη στις αρθρώσεις αυτές, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Enbrel επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
 - Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών
 - Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Μην χρησιμοποιήσετε το Enbrel

- εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε είστε αλλεργικοί στην ετανεрсέπη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Enbrel (παρατίθενται στην παράγραφο 6). Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια σοβαρή λοίμωξη του αίματος, που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης. Εάν δεν είστε βέβαιοι, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Enbrel.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας
- **Λοιμώξεις/χειρουργική επέμβαση:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μία νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Enbrel.
- **Λοιμώξεις/διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή υποφέρετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα μίας λοίμωξης όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακοπεί σε εσάς ή το παιδί η χρήση του Enbrel.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για κλινικά σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Enbrel. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνης. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ

σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, πυρετός) ή άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Enbrel. Η θεραπεία με το Enbrel μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Enbrel.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Enbrel σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινώνεται.
- **Διαταραχές του αίματος:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα όπως επίμονο πυρετό, πονόλαιμο, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος που μπορεί να απαιτούν διακοπή του Enbrel.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Enbrel είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Enbrel πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Enbrel. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από το μέσο όρο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Enbrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει Enbrel ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το Enbrel έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Enbrel, ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμευλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε εκτεθεί σε ανεμευλογιά όταν λαμβάνετε Enbrel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμευλογιά.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Enbrel δεν συνιστάται για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν πάσχετε εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, από κοκκιωμάτωση Wegener.
- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Enbrel.

Παιδιά και έφηβοι

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Enbrel. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολιομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Enbrel. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.

- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιονδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Enbrel δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Enbrel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων ανακίνρα, αβατασέπτη ή σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή από τον γιατρό. Εσείς ή το παιδί δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Enbrel με φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία ανακίνρα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει Enbrel κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει Enbrel ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Μια άλλη μελέτη δεν διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών όταν η μητέρα είχε λάβει Enbrel στην εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν έναντι του πιθανού κινδύνου για το βρέφος σας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Enbrel δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Enbrel περνά στο μητρικό γάλα.

Ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η χρήση του Enbrel δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Enbrel είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα. Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να ενίεται το Enbrel.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορεί να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να πάρετε το Enbrel και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η κατάλληλη δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα, η συνηθισμένη δόση είναι 0,4 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 25 mg), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση), χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση, η συνηθισμένη δόση είναι 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg) και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (με υποδόρια ένεση).

Το Enbrel μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Η σκόνη πρέπει να διαλύεται πριν τη χρήση. **Λεπτομερείς οδηγίες πως να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel δίνονται στην παράγραφο 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».** Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Enbrel με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να σας βοηθήσει να το θυμάστε, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιές ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Enbrel.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική (είτε γιατί ενέσατε περισσότερο για μια μεμονωμένη περίπτωση, είτε γιατί το χρησιμοποιήσατε συχνότερα), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό άμεσα. Πάντα να έχετε μαζί σας το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, ακόμα κι αν αυτό είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να ενέσετε το Enbrel

Εάν ξεχάσετε μία δόση, θα πρέπει να την ενέσετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα οπότε σε αυτήν την περίπτωση μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην παίρνετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Enbrel

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οτιδήποτε από τα ακόλουθα, μην ενέσετε περαιτέρω το Enbrel. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίστε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα ζέστης
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει μια αλλεργική αντίδραση στο Enbrel, τότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, τότε εσείς ή το παιδί μπορεί να χρειάζεστε επειγόντως ιατρική περίθαλψη.

- Συμπτώματα **σοβαρών λοιμώξεων** όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις
- Συμπτώματα **διαταραχών του αίματος** όπως εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα
- Συμπτώματα **νευρικών διαταραχών** όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, αλλαγές στην όραση, πόνος στον οφθαλμό ή εμφάνιση αδυναμίας σε κάποιο χέρι ή πόδι
- Συμπτώματα **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη
- Συμπτώματα **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του αίματος και τα πιθανά συμπτώματα εξαρτώνται από το είδος και το σημείο εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί

να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα

- Συμπτώματα **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση
- Συμπτώματα λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση
- Συμπτώματα **φλεγμονής των αγγείων του αίματος**, όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Enbrel περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεων του δέρματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγίας, εκχυμώσεων, ερυθρότητας, κνησμού, πόνου και οιδήματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας). Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν μία αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνίδωση), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).
- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθριματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνησιμώδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους), φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση

ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή).

- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα): ανεπάρκεια του μυελού των οστών για παραγωγή απαραίτητων κυττάρων του αίματος.
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μία λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με όσες αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Προτού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, το Enbrel μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί μέσα σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Enbrel απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία που το Enbrel θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Αφού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, συνιστάται άμεση χρήση. Ωστόσο, το διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 6 ώρες εάν διατηρείται σε θερμοκρασία μέχρι και 25°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή εάν περιέχει σωματίδια. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια.

Απορρίψτε με προσοχή όση ποσότητα διαλύματος Enbrel δεν ενέθηκε μέσα σε 6 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enbrel

Η δραστική ουσία του Enbrel είναι η ετανερσέπτη. Κάθε φιαλίδιο Enbrel 25 mg περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Σκόνη: Μαννιτόλη (E421), σακχαρόζη και τρομεταμόλη.

Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του Enbrel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Enbrel 25 mg διατίθεται ως λευκή σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο). Κάθε κουτί περιέχει 4, 8 ή 24 φιαλίδια άπαξ-δόσης, 4, 8 ή 24 προγεμισμένες σύριγγες με ύδωρ για ενέσιμα, 4, 8 ή 24 βελόνες, 4, 8 ή 24 προσαρμογείς φιαλιδίων και 8, 16 και 48 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel

Το κεφάλαιο αυτό διαιρείται στα ακόλουθα υποκεφάλαια:

- α. Εισαγωγή
- β. Προετοιμάζοντας μια ένεση
- γ. Προετοιμάζοντας τη δόση Enbrel για ένεση
- δ. Προσθέτοντας τον διαλύτη
- ε. Αφαίρεση του διαλύματος Enbrel από το φιαλίδιο
- στ. Τοποθετώντας τη βελόνα στη σύριγγα
- ζ. Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης
- η. Προετοιμάζοντας το σημείο της ένεσης και ενίοντας το διάλυμα Enbrel
- θ. Απόρριψη των υλικών

α. Εισαγωγή

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δείξουν τις τεχνικές για να κάνετε την ένεση μόνος σας ή να κάνετε την ένεση σε ένα παιδί. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μια ένεση εάν δεν είστε σίγουρος ότι καταλάβατε πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση.

Αυτή η ένεση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με κάποιο άλλο φάρμακο.

β. Προετοιμάζοντας μια ένεση

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας.
- Επιλέξτε μια καθαρή, φωτεινή, επίπεδη επιφάνεια όπου θα εργαστείτε.
- Ο δίσκος της δόσης πρέπει να περιέχει τα είδη που αναγράφονται παρακάτω. (Εάν όχι, μη χρησιμοποιείτε το δίσκο της δόσης και συμβουλευτείτε τον φαρμακοποιό σας).
Χρησιμοποιήστε μόνο τα είδη που αναγράφονται. **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε κάποια άλλη σύριγγα.
 - 1 Φιαλίδιο Enbrel
 - 1 Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει διαυγές, άχρωμο διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα)
 - 1 Βελόνα
 - 1 Προσαρμογέα φιαλιδίου
 - 2 Τολύπια με οινόπνευμα
- Ελέγξτε τις ημερομηνίες λήξης στις ετικέτες του φιαλιδίου και της σύριγγας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά τον αναγραφόμενο μήνα και έτος.

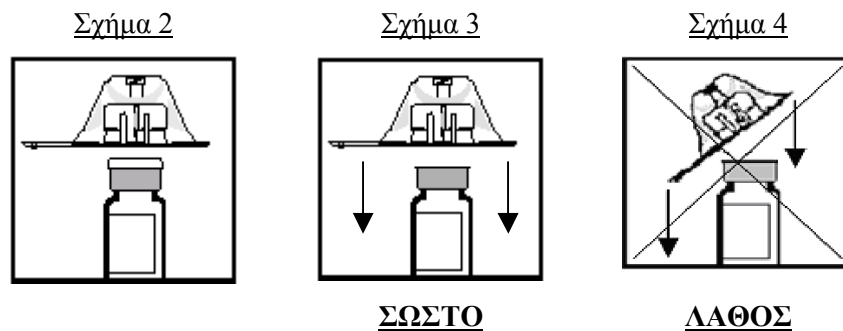
γ. Προετοιμάζοντας τη δόση Enbrel για ένεση

- Αφαιρέστε τα περιεχόμενα του δίσκου.
- Αφαιρέστε το πλαστικό καπάκι από το φιαλίδιο του Enbrel (βλέπε Σχήμα 1). **ΜΗΝ** αφαιρείτε το γκρίζο πώμα εισχώρησης ή το αλουμινένιο δαχτυλίδι γύρω από το πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Σχήμα 1

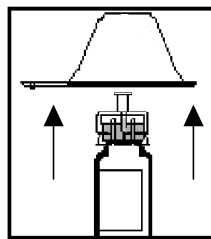


- Χρησιμοποιήστε ένα νέο τολύπιο με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το γκρίζο πώμα εισχώρησης στο φιαλίδιο του Enbrel. Αφού το καθαρίσετε, μην αγγίζετε το πώμα εισχώρησης με τα χέρια σας και μην αφήσετε να έρθει σε επαφή με κάποια επιφάνεια.
- Τοποθετήστε το φιαλίδιο όρθιο πάνω σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια.
- Αφαιρέστε το χάρτινο κάλυμμα από τη συσκευασία του προσαρμογέα του φιαλιδίου
- Ενώ είναι ακόμη στην πλαστική συσκευασία, τοποθετήστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου πάνω στο φιαλίδιο του Enbrel, ώστε η ακίδα του προσαρμογέα του φιαλιδίου να τρυπήσει το κέντρο του προεξέχοντος κύκλου που βρίσκεται στο πάνω μέρος του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου (βλέπε Σχήμα 2).
- Με το ένα χέρι κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά πάνω στην επίπεδη επιφάνεια. Με το άλλο χέρι, πιέστε τον προσαρμογέα (χωρίς να τον αφαιρέσετε από την πλαστική συσκευασία του) **ΣΤΑΘΕΡΑ ΚΑΙ ΕΥΘΕΙΑ ΠΡΟΣ ΤΑ ΚΑΤΩ** έως ότου αισθανθείτε ότι η ακίδα του διαπερνά το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου και **ΑΙΣΘΑΝΘΕΙΤΕ ΚΑΙ ΑΚΟΥΣΕΤΕ ΝΑ ΑΣΦΑΛΙΖΕΙ Ο ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΑΣ ΠΛΗΡΩΣ** (βλέπε Σχήμα 3). **ΜΗΝ** πιέζετε τον προσαρμογέα προς τα κάτω υπό γωνία (βλέπε Σχήμα 4). Είναι σημαντικό η ακίδα του προσαρμογέα να διαπεράσει εντελώς το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου.



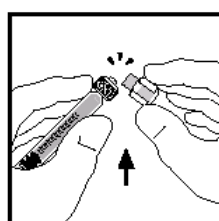
- Ενώ κρατάτε το φιαλίδιο στο ένα χέρι, αφαιρέστε την πλαστική συσκευασία από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου (βλέπε Σχήμα 5).

Σχήμα 5



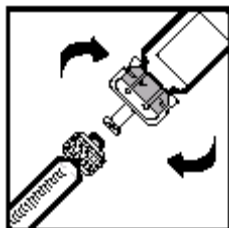
- Αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα από την άκρη της σύριγγας σπάζοντας το άσπρο κάλυμμα κατά μήκος της διάτρησης. Αυτό γίνεται κρατώντας το δακτύλιο του άσπρου καλύμματος ενώ πιάνετε το άκρο του άσπρου καλύμματος με το άλλο χέρι και λυγίζοντας το πάνω - κάτω έως ότου σπάσει (βλέπε Σχήμα 6). **ΜΗΝ μετακινείτε τον άσπρο δακτύλιο που παραμένει στη σύριγγα.**

Σχήμα 6



- Μη χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν η διάτρηση είναι ήδη σπασμένη. Ξεκινήστε πάλι με άλλο δίσκο δοσολογίας.
- Κρατώντας το γυάλινο σώμα της σύριγγας (όχι τον άσπρο δακτύλιο) στο ένα χέρι και τον προσαρμογέα του φιαλιδίου (όχι το φιαλίδιο) στο άλλο, συνδέστε τη σύριγγα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου εισάγοντας την άκρη της στο άνοιγμα και στρίψτε την δεξιόστροφα μέχρι να ασφαλίσει εντελώς (βλέπε Σχήμα 7).

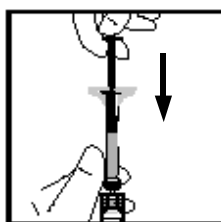
Σχήμα 7



δ. Προσθέτοντας τον διαλύτη

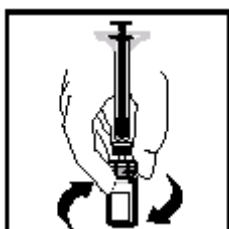
- Ενώ κρατάτε το φιαλίδιο όρθιο πάνω σε επίπεδη επιφάνεια, ωθήστε το έμβολο ΠΟΛΥ ΑΡΓΑ έως ότου πάει όλος ο διαλύτης στο φιαλίδιο. Αυτό θα βοηθήσει να μειωθεί ο αφρός (πολλές φυσαλίδες) (βλέπε Σχήμα 8).
- Μόλις προστεθεί ο διαλύτης στο Enbrel, το έμβολο μπορεί να γυρίσει στην αρχική θέση μόνο του. Αυτό οφείλεται στην πίεση του αέρα και δεν πρέπει να σας ανησυχήσει.

Σχήμα 8



- Κρατώντας τη σύριγγα προσαρμοσμένη κουνήστε απαλά μερικές φορές το φιαλίδιο σχηματίζοντας κύκλους, έτσι ώστε να διαλυθεί η σκόνη (βλέπε Σχήμα 9). **ΜΗΝ** κουνάτε έντονα το φιαλίδιο. Περιμένετε μέχρις ότου διαλυθεί όλη η σκόνη (συνήθως λιγότερο από 10 λεπτά). Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια. Κάποια ποσότητα λευκού αφρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο – αυτό είναι φυσιολογικό. **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε το Enbrel εάν δεν διαλυθεί όλη η σκόνη στο φιαλίδιο μέσα σε 10 λεπτά. Δοκιμάστε ξανά με άλλο δίσκο δοσολογίας.

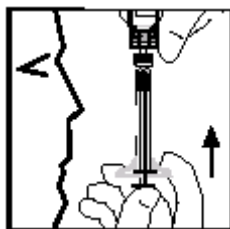
Σχήμα 9



ε. Αφαίρεση του διαλύματος Enbrel από το φιαλίδιο

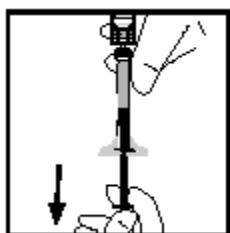
- Με τη σύριγγα προσαρμοσμένη στον προσαρμογέα του φιαλιδίου, κρατήστε το φιαλίδιο ανάποδα στο ύψος των ματιών. Ωθήστε το έμβολο της σύριγγας μέχρι τέρμα, μέσα στη σύριγγα (βλέπε Σχήμα 10).

Σχήμα 10



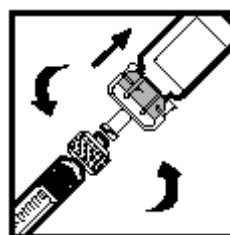
- Έπειτα τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω ώστε να τραβηχτεί το υγρό μέσα στη σύριγγα (βλέπε Σχήμα 11). Για τους ενήλικες ασθενείς, τραβήξτε όλο το περιεχόμενο. Για τα παιδιά, τραβήξτε μέρος μόνο του υγρού όπως σας έχει καθοδηγήσει ο γιατρός του παιδιού σας. Αφού τραβήξετε το Enbrel από το φιαλίδιο μπορεί να υπάρξει αέρας στη σύριγγα. Μην ανησυχήσετε, γιατί θα αφαιρέσετε τον αέρα σε μετέπειτα στάδιο.

Σχήμα 11



- Κρατώντας το φιαλίδιο ανάποδα, ξεβιδώστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, στρέφοντας την αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού (βλέπε Σχήμα 12).

Σχήμα 12



- Τοποθετήστε τη γεμισμένη σύριγγα πάνω στην καθαρή, επίπεδη επιφάνεια. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της σύριγγας δεν ακουμπά πουθενά. Προσέξτε να μην πιέσετε το έμβολο προς τα κάτω.

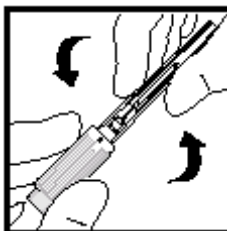
(Σημείωση: Αφού έχετε ολοκληρώσει αυτά τα βήματα, μια μικρή ποσότητα υγρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο. Αυτό είναι φυσιολογικό.)

στ. Τοποθετώντας τη βελόνα στη σύριγγα

- Η βελόνα έχει τοποθετηθεί σε ένα πλαστικό κάλυμμα για να διατηρηθεί αποστειρωμένη.
- Για να ανοίξετε το πλαστικό κάλυμμα, κρατήστε την κοντή φαρδιά άκρη στο ένα χέρι. Τοποθετήστε το άλλο σας χέρι στην λεπτή μακρύτερη άκρη του καλύμματος.

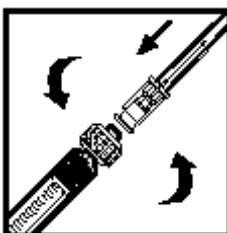
- Για να σπάσετε το σφραγισμένο σημείο κάμψτε τη μεγαλύτερη άκρη προς τα κάτω και έπειτα προς τα επάνω έως ότου σπάσει (βλέπε Σχήμα 13).

Σχήμα 13



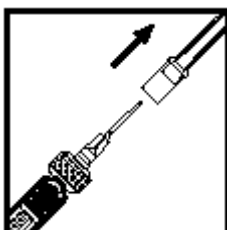
- Μόλις σπάσει η ένωση, αφαιρέστε την κοντή, φαρδιά άκρη του πλαστικού καλύμματος.
- Η βελόνα θα παραμείνει στο μακρύ μέρος της συσκευασίας.
- Ενώ κρατάτε το κάλυμμα με τη βελόνα στο ένα χέρι, πάρτε τη σύριγγα και τοποθετήστε την άκρη της σύριγγας στο άνοιγμα της βελόνας.
- Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα στρέφοντας την προς την φορά των δεικτών του ρολογιού έως ότου ασφαλίσει (βλέπε Σχήμα 14).

Σχήμα 14



- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας μονομιάς τραβώντας το σταθερά από τη σύριγγα προσέχοντας να μην αγγίξετε την βελόνα ή μην αφήσετε την βελόνα να έρθει σε επαφή με κάποια επιφάνεια (βλέπε Σχήμα 15). Προσέξτε να μη λυγίσετε ή στρέψετε το κάλυμμα κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης ώστε να αποφύγετε φθορά της βελόνας.

Σχήμα 15



- Καθώς κρατάτε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα πάνω, αφαιρέστε τυχόν φυσαλίδες αέρα, πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας προς τα πάνω μέχρι να βγει ο αέρας (βλέπε Σχήμα 16).

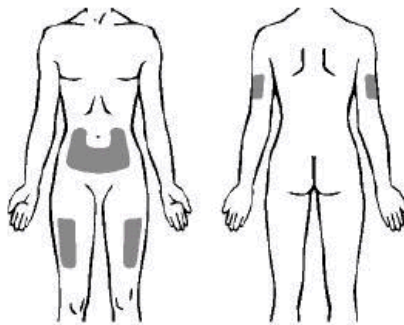
Σχήμα 16



ζ. **Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης**

- Τα τρία προτεινόμενα σημεία για την ένεση του Enbrel συμπεριλαμβάνουν: (1) το μπροστινό μέσο τμήμα των μηρών, (2) την κοιλιά εκτός από την περιοχή ακτίνας 5 cm γύρω από τον ομφαλό και (3) την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα (βλέπε Σχήμα 17). Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

Σχήμα 17

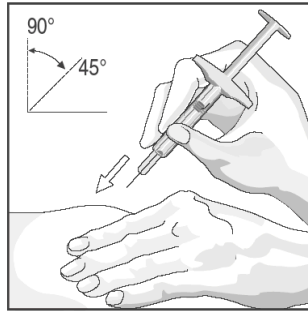


- Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα διαφορετικό σημείο για κάθε νέα ένεση. Κάθε νέα ένεση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 cm μακριά από το σημείο της προηγούμενης. **ΜΗΝ** ενίετε σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό. Αποφύγετε περιοχές με ουλές ή ραβδώσεις (Ίσως είναι χρήσιμο να κρατάτε σημειώσεις για τις θέσεις των προηγούμενων ενέσεων).
- Εάν εσείς ή το παιδί έχετε ψωρίαση, θα πρέπει να προσπαθήσετε να μην ενέσετε απ' ευθείας σε καμιά από τις υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες, φολιδωτές, δερματικές πλάκες («ψωριασικές δερματικές αλλοιώσεις»).

η. **Προετοιμάζοντας το σημείο της ένεσης και ενίοντας το διάλυμα Enbrel**

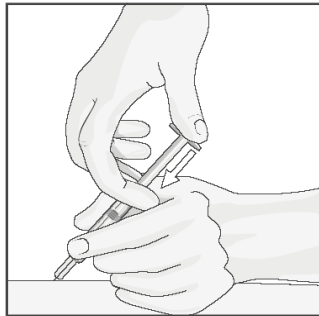
- Σκουπίστε με ένα τολύπιο με οινόπνευμα το σημείο που θα γίνει η ένεση Enbrel, κάνοντας κυκλικές κινήσεις. **ΜΗΝ** αγγίζετε αυτή την περιοχή ξανά πριν κάνετε την ένεση.
- Όταν η καθαρισμένη περιοχή του δέρματος έχει στεγνώσει, τσιμπήστε και κρατήστε τη σταθερή με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σαν ένα μολύβι (βλέπε Σχήμα 18).
- Με μια γρήγορη, μικρή κίνηση, σπρώξτε τη βελόνα μέχρι τέρμα μέσα στο δέρμα σε γωνία μεταξύ 45° και 90° μοιρών (βλέπε Σχήμα 18). Με την εμπειρία, θα βρείτε τη γωνία η οποία διευκολύνει περισσότερο εσάς ή το παιδί. Προσέξτε να μην πιέσετε τη βελόνα στο δέρμα πολύ αργά ή με μεγάλη δύναμη.

Σχήμα 18



- Όταν η βελόνα έχει εισαχθεί τελείως μέσα στο δέρμα, αφήστε ελεύθερο το δέρμα που κρατάτε. Με το ελεύθερο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα κοντά στη βάση της για να τη σταθεροποιήσετε. Μετά πιέστε το έμβολο ώστε να ενεθεί όλο το διάλυμα με έναν **αργό**, σταθερό ρυθμό (βλέπε Σχήμα 19).

Σχήμα 19



- Όταν η σύριγγα αδειάσει, βγάλτε τη βελόνα από το δέρμα προσέχοντας να την κρατάτε στη γωνία που είχε, όταν την είχατε εισάγει.
- Πιέστε ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο σημείο της ένεσης για 10 δευτερόλεπτα. Ίσως εμφανιστεί λίγο αίμα. **ΜΗΝ** τρίβετε το σημείο της ένεσης. Ο επίδεσμος είναι προαιρετικός.

θ. Απόρριψη των υλικών

- Η σύριγγα και οι βελόνες δεν πρέπει **ΠΟΤΕ** να ξαναχρησιμοποιηθούν. Απορρίψτε τις βελόνες και τη σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με κάποιον γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό που να είναι εξουκλειωμένοι με το Enbrel.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Ετανερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο (και τις δύο πλευρές) το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enbrel.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς ή για το παιδί που βρίσκεται υπό τη φροντίδα σας. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και αν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών είναι καταναμεμημένες στις ακόλουθες 7 παραγράφους:

1. Τι είναι το Enbrel και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel (βλέπε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Enbrel και ποια είναι η χρήση του

Το Enbrel είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Enbrel δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Enbrel μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας** και μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση** – σε κάθε περίπτωση, συνήθως όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το Enbrel συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Enbrel μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Enbrel μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να κάνετε τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες. Για τους ασθενείς με πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οίδηματώδεις αρθρώσεις (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το

Enbrel μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη, σε εκείνες τις αρθρώσεις, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Enbrel επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
 - Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών
 - Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Μην χρησιμοποιήσετε το Enbrel

- εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε είστε αλλεργικοί στην ετανερσέπτη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Enbrel (παρατίθενται στην παράγραφο 6). Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια σοβαρή λοίμωξη του αίματος, που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης. Εάν δεν είστε βέβαιος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Enbrel.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργική επέμβαση:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μία νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Enbrel.
- **Λοιμώξεις/διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή υποφέρετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα μίας λοίμωξης όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακοπεί σε εσάς ή το παιδί η χρήση του Enbrel.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για κλινικά σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Enbrel. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες

ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνης. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, πυρετός) ή άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Enbrel. Η θεραπεία με το Enbrel μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Enbrel.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Enbrel σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινώνεται.
- **Διαταραχές του αίματος:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα όπως επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος που μπορεί να απαιτούν διακοπή του Enbrel.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Enbrel είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Enbrel πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Enbrel. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από το μέσο όρο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Enbrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει Enbrel ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το Enbrel έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Enbrel, ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμευλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε εκτεθεί σε ανεμευλογιά όταν λαμβάνετε Enbrel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμευλογιά.
- **Λάτεξ:** Το κάλυμμα της βελόνας απ' την προγεμισμένη σύριγγα περιέχει λάτεξ (ξηρό φυσικό καουτσούκ). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε Enbrel εάν το κάλυμμα της βελόνας θα το χειριστεί κάποιος ή το Enbrel θα χορηγηθεί σε κάποιον με γνωστή ή πιθανή υπερευαισθησία (αλλεργία) στο λάτεξ.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Enbrel δεν συνιστάται για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν πάσχετε εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, από κοκκιωμάτωση Wegener.
- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Enbrel.

Παιδιά και έφηβοι

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Enbrel. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Enbrel. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.
- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιονδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Enbrel δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Enbrel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων ανακίνα, αβατασέπτη ή σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή από τον γιατρό. Εσείς ή το παιδί δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Enbrel με φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία ανακίνα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει Enbrel κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει Enbrel ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Μια άλλη μελέτη δεν διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών όταν η μητέρα είχε λάβει Enbrel στην εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν έναντι του πιθανού κινδύνου για το βρέφος σας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Enbrel δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Enbrel περνά στο μητρικό γάλα.

Ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η χρήση του Enbrel δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Enbrel είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η προγεμισμένη σύριγγα διατίθεται σε περιεκτικότητες δόσης 25 mg και 50 mg.

Δοσολογία για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα. Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να ενίεται το Enbrel.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορεί να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να πάρετε το Enbrel και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η κατάλληλη δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την σωστή δόση για το παιδί και θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη περιεκτικότητα του Enbrel (10 mg, 25 mg ή 50 mg).

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα, η συνηθισμένη δόση είναι 0,4 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 25 mg), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση), χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση, η συνηθισμένη δόση είναι 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg) και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (με υποδόρια ένεση).

Το Enbrel μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Λεπτομερείς οδηγίες πως να ενέσετε το Enbrel δίνονται στην παράγραφο 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel». Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Enbrel με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να σας βοηθήσει να το θυμάστε, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιές ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Enbrel.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική (είτε γιατί ενέσατε περισσότερο για μια μεμονωμένη περίπτωση, είτε γιατί το χρησιμοποιήσατε συχνότερα), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό άμεσα. Πάντα να έχετε μαζί σας το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, ακόμα κι αν αυτό είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να ενέσετε το Enbrel

Εάν ξεχάσετε μία δόση, θα πρέπει να την ενέσετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα οπότε σε αυτήν την περίπτωση μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην παίρνετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Enbrel

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οτιδήποτε από τα ακόλουθα, μην ενέσετε περαιτέρω το Enbrel. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα ζέστης
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει μια αλλεργική αντίδραση στο Enbrel, τότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα, τότε εσείς ή το παιδί μπορεί να χρειάζεστε επειγόντως ιατρική περίθαλψη.

- Συμπτώματα **σοβαρών λοιμώξεων** όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις
- Συμπτώματα **διαταραχών του αίματος** όπως εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα
- Συμπτώματα **νευρικών διαταραχών** όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, αλλαγές στην όραση, πόνο στον οφθαλμό ή εμφάνιση αδυναμίας σε κάποιο χέρι ή πόδι
- Συμπτώματα **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη
- Συμπτώματα **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του αίματος και τα πιθανά συμπτώματα εξαρτώνται από το είδος και το σημείο εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα
- Συμπτώματα **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση
- Συμπτώματα λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση
- Συμπτώματα **φλεγμονής των αγγείων του αίματος**, όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Enbrel περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεων του δέρματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγίας, εκχυμώσεων, ερυθρότητας, κνησμού, πόνου και οιδήματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας). Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν μία αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνίδωση), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος χαρακτηρίζεται ως συχνή).

- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα): Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθριματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνησμάδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους), φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή).
- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα): ανεπάρκεια του μυελού των οστών για παραγωγή απαραίτητων κυττάρων του αίματος.
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μία λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με όσες αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην προγεμισμένη σύριγγα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού ληφθεί η σύριγγα από το ψυγείο, **περιμένετε 15-30 λεπτά ώστε το διάλυμα Enbrel στη σύριγγα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου**. Μην τη θερμαίνετε με κανένα άλλο τρόπο. Μετά συνιστάται άμεση χρήση.

Το Enbrel μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί μέσα σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Enbrel απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία που το Enbrel θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Ελέγχετε το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα. Θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν ημιδιαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Enbrel. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, τότε επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enbrel

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Η δραστική ουσία του Enbrel είναι η ετανερσέπτη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,5 ml διαλύματος, παρέχοντας 25 mg ετανερσέπτης.

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Η δραστική ουσία του Enbrel είναι η ετανερσέπτη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 1,0 ml διαλύματος, παρέχοντας 50 mg ετανερσέπτης.

Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, γλωριούχο νάτριο, L- αργινίνη υδροχλωρική, διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο, διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Enbrel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Το Enbrel διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο διάλυμα). Κάθε κουτί περιέχει 4, 8, 12, ή 24 προγεμισμένες σύριγγες και 4, 8, 12 ή 24 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Το Enbrel διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο διάλυμα). Κάθε κουτί περιέχει 2, 4 ή 12 προγεμισμένες σύριγγες και 2, 4 ή 12 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel

Το κεφάλαιο αυτό διαιρείται στα ακόλουθα υποκεφάλαια:

Εισαγωγή**Βήμα 1: Προετοιμάζοντας μια ένεση****Βήμα 2: Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης****Βήμα 3: Ενίοντας το διάλυμα Enbrel****Βήμα 4: Απόρριψη των υλικών****Εισαγωγή**

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δείξουν τις τεχνικές για να κάνετε την ένεση μόνος σας ή να κάνετε την ένεση σε ένα παιδί. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μια ένεση εάν δεν είστε σίγουρος ότι καταλάβατε πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση.

Το διάλυμα του Enbrel δεν πρέπει να αναμιγνύεται με κανένα άλλο φάρμακο πριν τη χρήση.

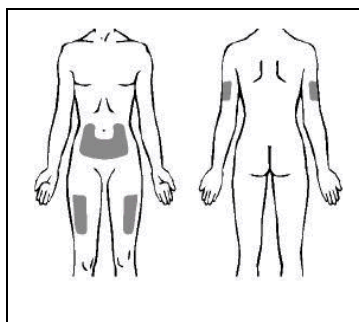
Βήμα 1: Προετοιμάζοντας μια ένεση

1. Επιλέξτε μια καθαρή, καλά φωτισμένη, επίπεδη επιφάνεια που θα εργαστείτε.
2. Πάρτε από το ψυγείο το κουτί του Enbrel που περιέχει τις προγεμισμένες σύριγγες και τοποθετήστε το στην επίπεδη επιφάνεια που θα εργαστείτε. Ξεκινώντας από μία από τις πάνω γωνίες, τραβήξτε το χάρτινο κάλυμμα από το πάνω και τα πλαϊνά μέρη του δίσκου. Αφαιρέστε μια προγεμισμένη σύριγγα και ένα τολύπιο με οινόπνευμα και τοποθετήστε τα στην επιφάνεια που θα εργαστείτε. Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα του Enbrel. Διπλώστε το χάρτινο κάλυμμα πίσω πάνω στον δίσκο και τοποθετήστε πίσω στο ψυγείο το κουτί αν περιέχει άλλες προγεμισμένες σύριγγες. Παρακαλείσθε να δείτε την παράγραφο 5 για οδηγίες πώς να φυλάσσετε το Enbrel. Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με την φύλαξη, επικοινωνήστε με τον γιατρό, το νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για περαιτέρω οδηγίες.
3. **Θα πρέπει να περιμένετε 15 με 30 λεπτά για να μπορέσει το διάλυμα του Enbrel στη σύριγγα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου. ΜΗΝ αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας ενώ περιμένετε να αποκτήσει τη θερμοκρασία του δωματίου. Μπορεί να αισθάνεστε πιο άνετα με την ένεση εάν περιμένετε μέχρι το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Μην προσπαθείτε να αυξήσετε τη θερμοκρασία του Enbrel με οποιονδήποτε άλλο τρόπο (για παράδειγμα, μην το θερμαίνετε σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό).**
4. Συγκεντρώστε τα επιπλέον υλικά που θα χρειαστείτε για την ένεση. Αυτά περιλαμβάνουν το τολύπιο με οινόπνευμα από το κουτί του Enbrel και ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα.
5. Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και ζεστό νερό.
6. Ελέγχετε το διάλυμα στη σύριγγα. Θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν ημιδιαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Enbrel. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, τότε επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Βήμα 2: Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης

1. Τα τρία προτεινόμενα σημεία ένεσης του Enbrel χρησιμοποιώντας μια προγεμισμένη σύριγγα περιλαμβάνουν: (1) το μπροστινό μέσο τμήμα των μηρών, (2) την κοιλιά, εκτός από την περιοχή ακτίνας 5 cm γύρω από τον ομφαλό και (3) την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα (βλέπε Σχήμα 1). Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

Σχήμα 1



2. Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα διαφορετικό σημείο για κάθε νέα ένεση. Κάθε νέα ένεση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 cm μακριά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης. Μην ενίετε σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό. Αποφύγετε

περιοχές με ουλές ή ραβδώσεις (Ίσως είναι χρήσιμο να κρατάτε σημειώσεις για τις θέσεις των προηγούμενων ενέσεων).

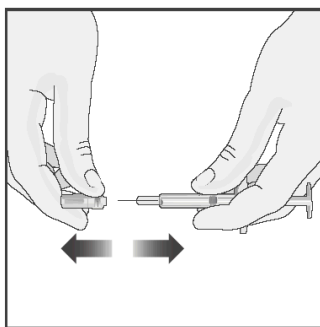
3. Εάν εσείς ή το παιδί έχετε ψωρίαση, θα πρέπει να προσπαθήσετε να μην ενέσετε απ' ευθείας σε καμιά από τις υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες, φολιδωτές, δερματικές πλάκες («ψωριασικές δερματικές αλλοιώσεις»).

Βήμα 3: Ενίοντας το διάλυμα Enbrel

1. Σκουπίστε με το τολύπιο με οινόπνευμα το σημείο που θα γίνει η ένεση Enbrel, κάνοντας κυκλικές κινήσεις. **ΜΗΝ** αγγίζετε αυτή την περιοχή ξανά πριν κάνετε την ένεση.
2. Πάρτε την προγεμισμένη σύριγγα από την επίπεδη επιφάνεια εργασίας. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας από τη σύριγγα, τραβώντας το σταθερά προς τα έξω (βλέπε Σχήμα 2). **Προσέξτε να μη λυγίσετε ή στρέψετε το κάλυμμα κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης για να αποφύγετε την καταστροφή της βελόνας.**

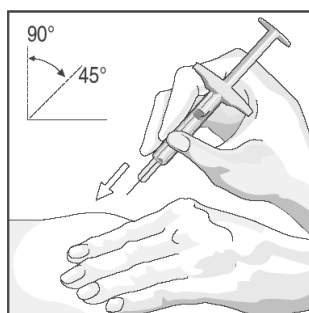
Όταν αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας, μπορεί να φανεί μια σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας: αυτό είναι φυσιολογικό. Μην αγγίζετε την βελόνα και μην την αφήσετε να ακουμπήσει πουθενά. Μην αγγίζετε ή χτυπήσετε το έμβολο. Κάνοντας το μπορεί να πεταχτεί έξω υγρό.

Σχήμα 2



3. Όταν η καθαρισμένη περιοχή του δέρματος έχει στεγνώσει, τσιμπήστε και κρατήστε τη σταθερή με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σαν ένα μολύβι.
4. Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση, σπρώξτε τη βελόνα τελείως μέσα στο δέρμα σε γωνία μεταξύ 45° και 90° μοιρών (βλέπε Σχήμα 3). Με την εμπειρία, θα βρείτε τη γωνία, η οποία είναι πιο άνετη για εσάς ή το παιδί. Προσέξτε να μην πιέσετε τη βελόνα στο δέρμα πολύ αργά ή με μεγάλη δύναμη.

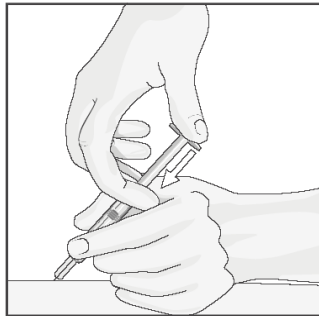
Σχήμα 3



5. Όταν η βελόνα έχει εισαχθεί τελείως μέσα στο δέρμα, αφήστε ελεύθερο το δέρμα που κρατάτε. Με το ελεύθερο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα κοντά στη βάση της για να τη σταθεροποιήσετε.

Μετά πιέστε το έμβολο ώστε να ενεθεί το διάλυμα με έναν **αργό**, σταθερό ρυθμό (βλέπε Σχήμα 4).

Σχήμα 4



6. Όταν η σύριγγα αδειάσει, τραβήξτε τη βελόνα έξω από το δέρμα, προσέχοντας να την κρατάτε στη γωνία που είχε, όταν την βάλατε. Ίσως παρουσιαστεί λίγο αίμα στο σημείο της ένεσης. Μπορείτε να πιέσετε ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα πάνω στο σημείο της ένεσης για 10 δευτερόλεπτα. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Εάν χρειάζεται, μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με επίδεσμο.

Βήμα 4: Απόρριψη των υλικών

- Η προγεμισμένη σύριγγα είναι για μία χρήση μόνο. Η σύριγγα και η βελόνα δεν πρέπει **ΠΟΤΕ** να ξαναχρησιμοποιηθούν. **ΠΟΤΕ** μην επανατοποθετήσετε το καπάκι στη βελόνα. Απορρίψτε τη βελόνα και σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με κάποιον γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό που να είναι εξοικειωμένος με το Enbrel.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Enbrel 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Ετανερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο (και τις δύο πλευρές) το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enbrel.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς ή το παιδί που φροντίζετε. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και αν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών είναι καταναμεμημένες στις ακόλουθες 7 παραγράφους:

1. Τι είναι το Enbrel και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel (βλέπε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Enbrel και ποια είναι η χρήση του

Το Enbrel είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Enbrel δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Enbrel μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας** και μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση** – σε κάθε περίπτωση, συνήθως όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το Enbrel συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Enbrel μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Enbrel μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να κάνετε τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες. Για τους ασθενείς με πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οίδηματώδεις αρθρώσεις (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το

Enbrel μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη, σε εκείνες τις αρθρώσεις, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Enbrel επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
 - Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών
 - Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Μην χρησιμοποιήσετε το Enbrel

- εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε είστε αλλεργικοί στην ετανερσέπτη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Enbrel (παρατίθενται στην παράγραφο 6). Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια σοβαρή λοίμωξη του αίματος, που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης. Εάν δεν είστε βέβαιος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Enbrel.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργική επέμβαση:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μία νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Enbrel.
- **Λοιμώξεις/διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή υποφέρετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα μίας λοίμωξης όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακοπεί σε εσάς ή το παιδί η χρήση του Enbrel.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για κλινικά σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Enbrel. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες

ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνης. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, πυρετός) ή άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Enbrel. Η θεραπεία με το Enbrel μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Enbrel.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Enbrel σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινώνεται.
- **Διαταραχές του αίματος:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα όπως επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος που μπορεί να απαιτούν διακοπή του Enbrel.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Enbrel είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Enbrel πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Enbrel. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από το μέσο όρο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Enbrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει Enbrel ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το Enbrel έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Enbrel, ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμευλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε εκτεθεί σε ανεμευλογιά όταν λαμβάνετε Enbrel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμευλογιά.
- **Λάτεξ:** Το καπάκι της βελόνας από την συσκευή τύπου πέννας MYCLIC, περιέχει λάτεξ (ξηρό φυσικό καουτσούκ). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε Enbrel εάν το καπάκι της βελόνας θα το χειριστεί κάποιος ή το Enbrel θα χορηγηθεί σε κάποιον με γνωστή ή πιθανή υπερευαισθησία (αλλεργία) στο λάτεξ.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Enbrel δεν συνιστάται για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν πάσχετε εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, από κοκκιωμάτωση Wegener.
- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Enbrel.

Παιδιά και έφηβοι

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Enbrel. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολιομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Enbrel. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.
- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιονδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Enbrel δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Enbrel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων ανακίνρα, αβατασέπτη ή σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή από τον γιατρό. Εσείς ή το παιδί δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Enbrel με φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία ανακίνρα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει Enbrel κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει Enbrel ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Μια άλλη μελέτη δεν διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών όταν η μητέρα είχε λάβει Enbrel στην εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν έναντι του πιθανού κινδύνου για το βρέφος σας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Enbrel δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Enbrel περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η χρήση του Enbrel δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Enbrel είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Σας έχει συνταγογραφηθεί το Enbrel περιεκτικότητας 25 mg. Η περιεκτικότητα των 50 mg του Enbrel είναι διαθέσιμη για δόσεις των 50 mg.

Δοσολογία για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα. Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να ενίεται το Enbrel.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορεί να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να πάρετε το Enbrel και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η κατάλληλη δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την σωστή δόση για το παιδί και θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη περιεκτικότητα του Enbrel (10 mg, 25 mg ή 50 mg).

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα, η συνηθισμένη δόση είναι 0,4 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 25 mg), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση), χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση, η συνηθισμένη δόση είναι 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg) και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (με υποδόρια ένεση).

Το Enbrel μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Λεπτομερείς οδηγίες πως να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel δίνονται στην παράγραφο 7, «Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel». Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Enbrel με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να σας βοηθήσει να το θυμάστε, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιές ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Enbrel.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική (είτε γιατί ενέσατε περισσότερο για μια μεμονωμένη περίπτωση, είτε γιατί το χρησιμοποιήσατε συχνότερα), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό άμεσα. Πάντα να έχετε μαζί σας το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, ακόμα κι αν αυτό είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να ενέσετε το Enbrel

Εάν ξεχάσετε μία δόση, θα πρέπει να την ενέσετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα οπότε σε αυτήν την περίπτωση μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην παίρνετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Enbrel

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οτιδήποτε από τα ακόλουθα, μην ενέσετε περαιτέρω το Enbrel. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα ζέστης
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει μια αλλεργική αντίδραση στο Enbrel, τότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα, τότε μπορεί εσείς ή το παιδί να χρειάζεστε επειγόντως ιατρική περίθαλψη.

- Συμπτώματα **σοβαρών λοιμώξεων** όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις
- Συμπτώματα **διαταραχών του αίματος** όπως εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα

- Συμπτώματα **νευρικών διαταραχών** όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, αλλαγές στην όραση, πόνο στον οφθαλμό ή εμφάνιση αδυναμίας σε κάποιο χέρι ή πόδι
- Συμπτώματα **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη
- Συμπτώματα **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του αίματος και τα πιθανά συμπτώματα εξαρτώνται από το είδος και το σημείο εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα
- Συμπτώματα **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση
- Συμπτώματα λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση
- Συμπτώματα **φλεγμονής των αγγείων του αίματος**, όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Enbrel περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεων του δέρματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγίας, εκχυμώσεων, ερυθρότητας, κνησμού, πόνου και οιδήματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας). Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν μία αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνίδωση), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).
- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):
Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος),

συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθρηματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνησμάδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους), φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή).

- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα): ανεπάρκεια του μυελού των οστών για παραγωγή απαραίτητων κυττάρων του αίματος.
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μία λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με όσες αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και πάνω στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού ληφθεί η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο, **περιμένετε 15-30 λεπτά ώστε το διάλυμα Enbrel στη συσκευή τύπου πέννας να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου**. Μην τη θερμαίνετε με κανένα άλλο τρόπο. Μετά συνιστάται άμεση χρήση.

Το Enbrel μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί μέσα σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Enbrel απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία που το Enbrel θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Ελέγχετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας κοιτάζοντας μέσω του διαυγούς παράθυρου ελέγχου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν ημιδιαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Enbrel. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, τότε επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enbrel

Η δραστική ουσία του Enbrel είναι η ετανερσέπτη. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC περιέχει 25 mg ετανερσέπτης.

Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, L- αργινίνη υδροχλωρική, διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο, διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Enbrel και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Enbrel διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα μέσα σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (MYCLIC) (ενέσιμο διάλυμα). Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (MYCLIC) περιέχει ένα διαυγές άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ ενέσιμο διάλυμα. Κάθε συσκευασία περιέχει 4, 8 ή 24 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και 4, 8 ή 24 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel

Το κεφάλαιο αυτό διαιρείται στα ακόλουθα υποκεφάλαια:

Εισαγωγή

Βήμα 1: Προετοιμάζοντας μια ένεση Enbrel

Βήμα 2: Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης

Βήμα 3: Ενίοντας το διάλυμα Enbrel

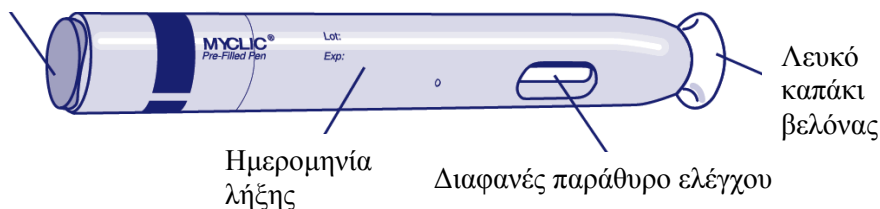
Βήμα 4: Απόρριψη της χρησιμοποιημένης προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας MYCLIC

Εισαγωγή

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC ώστε να ενέσετε το Enbrel. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξουν πώς να ενέσετε το Enbrel. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μια ένεση μέχρι να είστε σίγουρος ότι έχετε καταλάβει πώς να χρησιμοποιήσετε σωστά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC. Εάν έχετε απορίες πώς να κάνετε την ένεση, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας.

Σχήμα 1

Γκρι κουμπί ενεργοπο Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC



Βήμα 1: Προετοιμάζοντας μια ένεση Enbrel

1. Επιλέξτε μία καθαρή, καλά φωτισμένη, επίπεδη επιφάνεια.

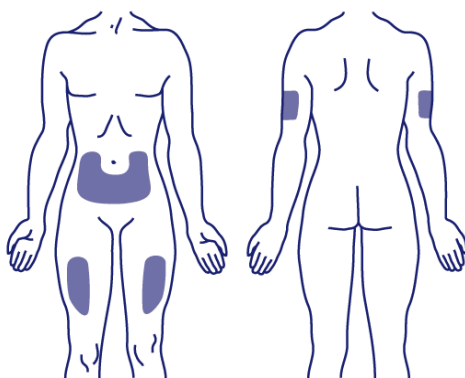
2. Συγκεντρώστε τα αντικείμενα που θα χρειαστείτε για την ένεσή σας και τοποθετήστε τα στην επιλεγμένη επιφάνεια:
 - α. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC και ένα τολύπιο με οινόπνευμα (πάρτε τα από το κουτί των συσκευών τύπου πέννας που φυλάσσετε στο ψυγείο). Μην ανακινείτε τη συσκευή τύπου πέννας.
 - β. Ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα
3. **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (μήνας/έτος) που αναγράφεται στη συσκευή τύπου πέννας.** Εάν η ημερομηνία έχει παρέλθει, μη χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
4. Ελέγχετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας κοιτάζοντας μέσω του διαυγούς παράθυρου ελέγχου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν ημιδιαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Epubrel. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, τότε επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
5. Αφήστε το λευκό καπάκι της βελόνας στη θέση του και περιμένετε περίπου 15-30 λεπτά ώστε το διάλυμα Epubrel στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου. Μπορεί να αισθάνεστε πιο άνετα με την ένεση εάν περιμένετε μέχρι το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Μην τη θερμαίνετε με κανέναν άλλο τρόπο. **Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας θα πρέπει πάντα να είναι σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.**

Καθώς περιμένετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου, διαβάστε το Βήμα 2 (παρακάτω) και επιλέξτε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 2: Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης (δείτε Σχήμα 2)

1. Το προτεινόμενο σημείο ένεσης είναι στο μέσον της πρόσθιας περιοχής του κάθε μηρού. Αν προτιμάτε, μπορείτε εναλλακτικά να χρησιμοποιήσετε την περιοχή στο στομάχι, όμως βεβαιωθείτε ότι επιλέγετε ένα σημείο τουλάχιστον 5 cm μακριά από τον ομφαλό. Αν κάποιος άλλος σας κάνει την ένεση, το εξωτερικό μέρος του κάθε βραχίονα μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

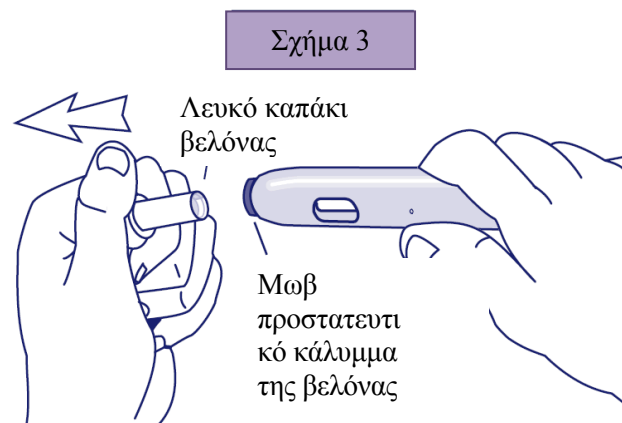
Σχήμα 2



2. Κάθε ένεση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 cm μακριά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης. Μην ενίετε σε δέρμα που είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο ή σκληρό. Αποφύγετε ουλές και σημάδια τεντωμένου δέρματος (Ίσως είναι χρήσιμο να κρατάτε σημειώσεις για τις θέσεις των προηγούμενων ενέσεων).
3. Εάν έχετε ψωρίαση, θα πρέπει να προσπαθήσετε να μην ενέσετε απ' ευθείας σε υπερυψωμένο, παχύ, κόκκινο δέρμα ή δέρμα που ξεφλουδίζει.

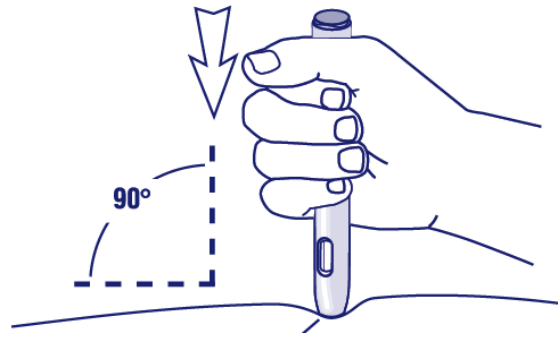
Βήμα 3: Ενίοντας το διάλυμα Enbrel

1. Αφού αφήσετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για περίπου 15-30 λεπτά να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου, πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
2. Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με το τολύπιο βαμβακιού με οινόπνευμα κάνοντας μια κυκλική κίνηση και αφήστε το να στεγνώσει. Μην αγγίξετε αυτή την περιοχή ξανά πριν κάνετε την ένεση.
3. Πάρτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο χέρι σας και αφαιρέστε το λευκό καπάκι της βελόνας τραβώντας το προς τα έξω (δείτε Σχήμα 3). Για να αποφύγετε τη φθορά της βελόνας εντός της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας, μη λυγίσετε το λευκό καπάκι της βελόνας καθώς το αφαιρείτε και μην το επανατοποθετήσετε αφού το βγάλετε. Μετά την αφαίρεση του λευκού καπακιού της βελόνας, θα δείτε ένα μωβ προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας να επεκτείνεται λίγο από το άκρο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Η βελόνα θα παραμείνει προστατευμένη μέσα στην συσκευή τύπου πένας μέχρι η συσκευή τύπου πένας να ενεργοποιηθεί. Μη χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας εάν πέσει χωρίς να είναι τοποθετημένο το καπάκι της βελόνας.



4. Τσιμπώντας ελαφρά το δέρμα γύρω από το σημείο της ένεσης με τον αντίχειρα και το δείκτη του ελεύθερου χεριού σας μπορεί να κάνει την ένεση πιο εύκολη και άνετη για σας.
5. Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε ορθή γωνία (90°) σε σχέση με το σημείο της ένεσης. **Πιέστε το ανοικτό άκρο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας στο δέρμα σταθερά προς τα κάτω**, ώστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας να εισέλθει εντελώς στο εσωτερικό της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Μια μικρή πίεση στο δέρμα θα φανεί (δείτε Σχήμα 4). Η συσκευή τύπου πένας μπορεί να ενεργοποιηθεί μόνο όταν το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας εισέλθει εντελώς στο εσωτερικό της συσκευής τύπου πένας.

Σχήμα 4

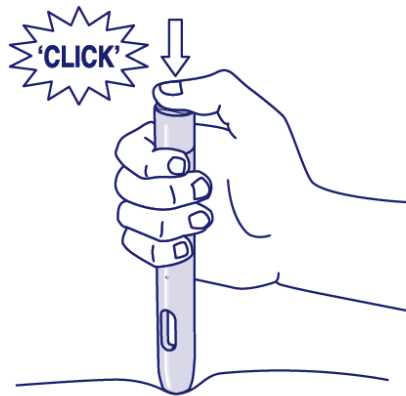


Το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας εξαφανίζεται εντός της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας

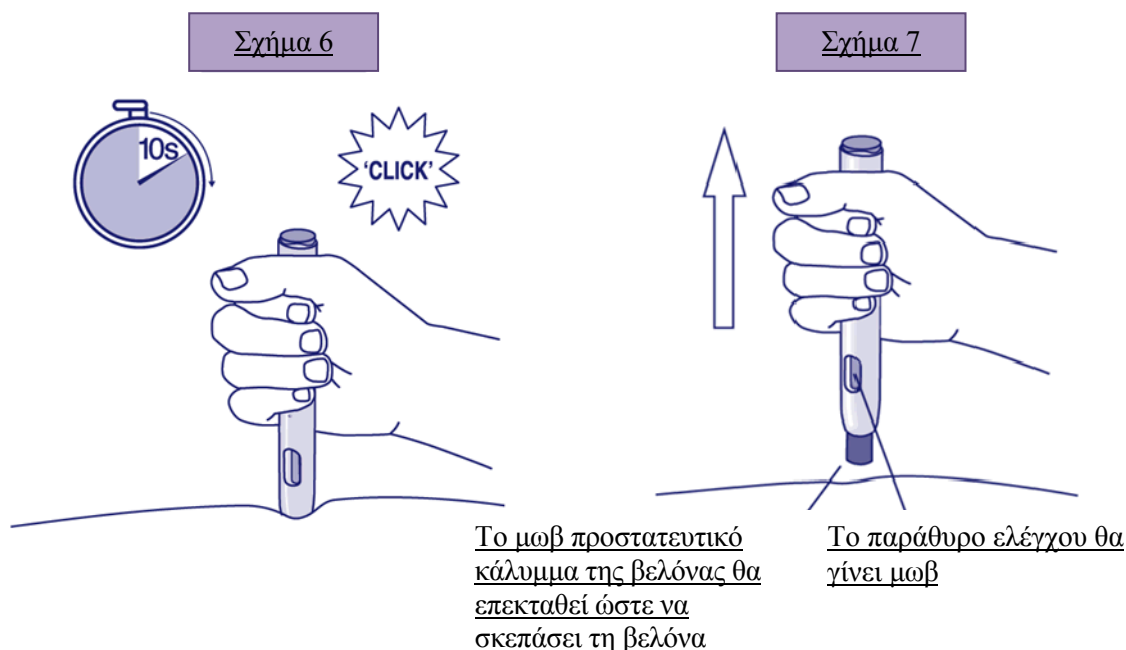
6. Καθώς πιέζετε τη βελόνα **σταθερά** προς το δέρμα, ώστε να σιγουρευτείτε ότι το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας έχει εισέλθει εντελώς μέσα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, **πιέστε το κέντρο του γκρι κουμπιού** στην κορυφή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας με τον αντίχειρα, ώστε να αρχίσετε την ένεση (δείτε Σχήμα 5). Πιέζοντας το κέντρο του κουμπιού, θα ακούσετε έναν χαρακτηριστικό ήχο «κλικ». **Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά πάνω στο δέρμα σας μέχρι να ακούσετε έναν δεύτερο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ»** ή έως 10 δευτερόλεπτα μετά τον πρώτο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ» (οποιοδήποτε συμβεί πρώτα).

Σημείωση – Εάν δεν μπορείτε να ξεκινήσετε την ένεση όπως περιγράφεται, πιέστε τη συσκευή τύπου πέννας πιο σταθερά στο δέρμα σας και, στη συνέχεια, πατήστε ξανά το γκρι κουμπί.

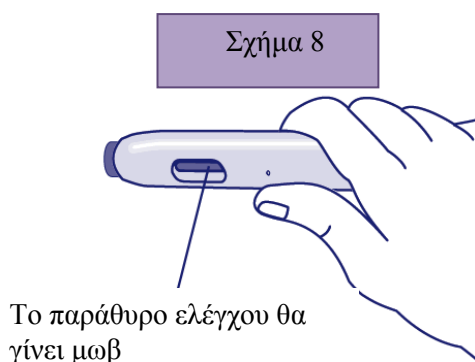
Σχήμα 5



7. Όταν ακούσετε τον δεύτερο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ» (ή, αν δεν ακούσετε τον δεύτερο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ», αφού έχουν περάσει 10 δευτερόλεπτα), η ένεσή σας έχει ολοκληρωθεί (δείτε Σχήμα 6). Τώρα μπορείτε να απομακρύνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα από το δέρμα σας (δείτε Σχήμα 7). Καθώς απομακρύνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, το μωβ προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας επεκτείνεται αυτόματα ώστε να καλύψει τη βελόνα.



8. Το παράθυρο ελέγχου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα πρέπει τώρα να είναι τελείως μωβ, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι η δόση έχει ενεθεί σωστά (δείτε Σχήμα 8). Αν το παράθυρο ελέγχου δε γίνει τελείως μωβ, επικοινωνήστε με τον νοσοκόμο σας ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια, επειδή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα μπορεί να μην έχει ενέσει το διάλυμα Enbrel τελείως. Μην προσπαθήσετε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα ξανά και μην προσπαθήσετε να χρησιμοποιήσετε κάποια άλλη συσκευή τύπου πένα χωρίς τη συμφωνία του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.



9. Αν παρατηρήσετε μία κηλίδα αίματος στο σημείο της ένεσης, θα πρέπει να πιάσετε το κομμάτι βαμβακιού ή τη γάζα στο σημείο της ένεσης για 10 δευτερόλεπτα. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 4: Απόρριψη της χρησιμοποιημένης προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας MYCLIC

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά - δεν πρέπει να ξαναχρησιμοποιείται. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας. Μην επιχειρήσετε να επανατοποθετήσετε το καπάκι στη συσκευή τύπου πέννας.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με κάποιον γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό που να είναι εξουκλειωμένος με το Enbrel.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Enbrel 50 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Ετανερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο (και τις δύο πλευρές) το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enbrel.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς ή το παιδί που φροντίζετε. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και αν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας ή με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών είναι καταναμεμημένες στις ακόλουθες 7 παραγράφους:

1. Τι είναι το Enbrel και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel (βλέπε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Enbrel και ποια είναι η χρήση του

Το Enbrel είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Enbrel δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και άνω), το Enbrel μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μέτρια ή σοβαρή **ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, σοβαρή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα** συμπεριλαμβανομένης της **αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας** και μέτρια ή σοβαρή **ψωρίαση** – σε κάθε περίπτωση, συνήθως όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν απέδωσαν ικανοποιητικά ή δεν είναι κατάλληλες για εσάς.

Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το Enbrel συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μόνο του εάν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη για εσάς. Είτε χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, το Enbrel μπορεί να καθυστερήσει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας που προκαλείται από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και να βελτιώσει την ικανότητά σας στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες.

Για ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με προσβολή πολλαπλών αρθρώσεων, το Enbrel μπορεί να βελτιώσει την ικανότητά σας να κάνετε τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες. Για τους ασθενείς με πολλαπλές, συμμετρικά επώδυνες ή οίδηματώδεις αρθρώσεις (π.χ. χέρια, καρποί και πόδια), το Enbrel μπορεί να επιβραδύνει τη δομική βλάβη, σε εκείνες τις αρθρώσεις, που προκλήθηκαν από την ασθένεια.

Το Enbrel επίσης συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
 - Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών
 - Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Μην χρησιμοποιήσετε το Enbrel

- εάν εσείς ή το παιδί το οποίο φροντίζετε είστε αλλεργικοί στην ετανεрсέπη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Enbrel (παρατίθενται στην παράγραφο 6). Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε ή διατρέχετε κίνδυνο να αναπτύξετε μια σοβαρή λοίμωξη του αίματος, που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε βέβαιος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- εάν εσείς ή το παιδί έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης. Εάν δεν είστε βέβαιος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Enbrel.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργική επέμβαση:** Εάν εσείς ή το παιδί αναπτύξετε μία νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθείτε σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία με Enbrel.
- **Λοιμώξεις/διαβήτης:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή υποφέρετε από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε συμπτώματα μίας λοίμωξης όπως πυρετό, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησής σας ή του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων, αφού διακοπεί σε εσάς ή το παιδί η χρήση του Enbrel.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel, ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για κλινικά σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την θεραπεία με Enbrel. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνης. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ

σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί είχατε ποτέ φυματίωση ή εάν έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, πυρετός) ή άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εσείς ή το παιδί έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν εσείς ή το παιδί ξεκινήσετε τη θεραπεία με Enbrel. Η θεραπεία με το Enbrel μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Enbrel.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Enbrel σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινώνεται.
- **Διαταραχές του αίματος:** Απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε κλινικά σημεία ή συμπτώματα όπως επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος που μπορεί να απαιτούν διακοπή του Enbrel.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί πάσχετε από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή στη σπονδυλική στήλη). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Enbrel είναι η κατάλληλη θεραπεία.
- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Enbrel πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε ή είχατε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν σας χορηγηθεί Enbrel. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από το μέσο όρο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Enbrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει Enbrel ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το Enbrel έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Enbrel, ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμευλογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε εκτεθεί σε ανεμευλογιά όταν λαμβάνετε Enbrel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμευλογιά.
- **Λάτεξ:** Το καπάκι της βελόνας από την συσκευή τύπου πέννας MYCLIC, περιέχει λάτεξ (ξηρό φυσικό καουτσούκ). Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε Enbrel εάν το καπάκι της βελόνας θα το χειριστεί κάποιος ή το Enbrel θα χορηγηθεί σε κάποιον με γνωστή ή πιθανή υπερευαισθησία (αλλεργία) στο λάτεξ.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, έχετε ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Enbrel δεν συνιστάται για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν πάσχετε εσείς ή το παιδί που φροντίζετε, από κοκκιωμάτωση Wegener.
- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί έχετε διαβήτη ή εάν παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν εσείς ή το παιδί χρειάζεστε μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνετε Enbrel.

Παιδιά και έφηβοι

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Enbrel. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυομυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Enbrel. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν εσείς ή το παιδί λάβετε κάποιο εμβόλιο.
- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιονδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Enbrel δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Enbrel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων ανακίνα, αβατασέπτη ή σουλφασαλαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή από τον γιατρό. Εσείς ή το παιδί δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Enbrel με φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία ανακίνα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει Enbrel κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει Enbrel ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Μια άλλη μελέτη δεν διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών όταν η μητέρα είχε λάβει Enbrel στην εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν έναντι του πιθανού κινδύνου για το βρέφος σας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Enbrel δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Enbrel περνά στο μητρικό γάλα.

Ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η χρήση του Enbrel δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Enbrel είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Σας έχει συνταγογραφηθεί το Enbrel περιεκτικότητας 50 mg. Η περιεκτικότητα των 25 mg του Enbrel είναι διαθέσιμη για δόσεις των 25 mg.

Δοσολογία για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αξονική σπονδυλαρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg χορηγούμενα δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα με ένεση κάτω από το δέρμα. Παρόλα αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να καθορίσει μια εναλλακτική συχνότητα σύμφωνα με την οποία να ενίεται το Enbrel.

Κατά πλάκας ψωρίαση

Η συνηθισμένη δόση είναι 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Εναλλακτικά, 50 mg μπορεί να χορηγηθούν δύο φορές εβδομαδιαίως έως και για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενα από 25 mg δύο φορές την εβδομάδα ή 50 mg μία φορά την εβδομάδα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο καιρό πρέπει να πάρετε το Enbrel και με βάση την ανταπόκρισή σας, θα αποφασίσει εάν θα χρειαστείτε επανάληψη της θεραπείας. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάστασή σας μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Η κατάλληλη δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός σας θα καθορίσει την σωστή δόση για το παιδί και θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη περιεκτικότητα του Enbrel (10 mg, 25 mg ή 50 mg).

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα, η συνηθισμένη δόση είναι 0,4 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 25 mg), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση), χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση, η συνηθισμένη δόση είναι 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg) και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (με υποδόρια ένεση).

Το Enbrel μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Λεπτομερείς οδηγίες πως να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel δίνονται στην παράγραφο 7, «Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel». Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Enbrel με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να σας βοηθήσει να το θυμάστε, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιές ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Enbrel.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική (είτε γιατί ενέσατε περισσότερο για μια μεμονωμένη περίπτωση, είτε γιατί το χρησιμοποιήσατε συχνότερα), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό άμεσα. Πάντα να έχετε μαζί σας το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, ακόμα κι αν αυτό είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να ενέσετε το Enbrel

Εάν ξεχάσετε μία δόση, θα πρέπει να την ενέσετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα οπότε σε αυτήν την περίπτωση μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες μέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην παίρνετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Enbrel

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οτιδήποτε από τα ακόλουθα, μην ενέσετε περαιτέρω το Enbrel. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα ζέστης
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει μια αλλεργική αντίδραση στο Enbrel, τότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα, τότε μπορεί εσείς ή το παιδί να χρειάζεστε επειγόντως ιατρική περίθαλψη.

- Συμπτώματα **σοβαρών λοιμώξεων** όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις
- Συμπτώματα **διαταραχών του αίματος** όπως εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα
- Συμπτώματα **νευρικών διαταραχών** όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, αλλαγές στην όραση, πόνο στον οφθαλμό ή εμφάνιση αδυναμίας σε κάποιο χέρι ή πόδι
- Συμπτώματα **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη
- Συμπτώματα **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του αίματος και τα πιθανά συμπτώματα εξαρτώνται από το είδος και το σημείο εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα
- Συμπτώματα **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση
- Συμπτώματα λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση
- Συμπτώματα **φλεγμονής των αγγείων του αίματος**, όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Enbrel περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεων του δέρματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγίας, εκχυμώσεων, ερυθρότητας, κνησμού, πόνου και οιδήματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας). Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν μία αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνίδωση), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).

- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα): Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθθηματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνησμάδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους), φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή).
- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα): ανεπάρκεια του μυελού των οστών για παραγωγή απαραίτητων κυττάρων του αίματος.
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μία λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με όσες αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και πάνω στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Αφού ληφθεί η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο, **περιμένετε 15-30 λεπτά ώστε το διάλυμα Enbrel στη συσκευή τύπου πέννας να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου**. Μην τη θερμαίνετε με κανένα άλλο τρόπο. Μετά συνιστάται άμεση χρήση.

Το Enbrel μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί μέσα σε περίοδο τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Enbrel απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία που το Enbrel θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά από την απομάκρυνση από το ψυγείο).

Ελέγχετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας κοιτάζοντας μέσω του διαηγούς παράθυρου ελέγχου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαηγές ή ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν ημιδιαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Enbrel. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, τότε επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enbrel

Η δραστική ουσία του Enbrel είναι η ετανερσέπτη. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC περιέχει 50 mg ετανερσέπτης.

Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, L- αργινίνη υδροχλωρική, διϋδρικό διβασικό φωσφορικό νάτριο, διϋδρικό μονοβασικό φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Enbrel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Enbrel διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα μέσα σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (MYCLIC) (ενέσιμο διάλυμα). Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (MYCLIC) περιέχει ένα διαηγές άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ ενέσιμο διάλυμα. Κάθε συσκευασία περιέχει 2, 4 ή 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και 2, 4 ή 12 τολύπια με οινόπνευμα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC για να ενέσετε το Enbrel

Το κεφάλαιο αυτό διαιρείται στα ακόλουθα υποκεφάλαια:

Εισαγωγή

Βήμα 1: Προετοιμάζοντας μια ένεση Enbrel

Βήμα 2: Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης

Βήμα 3: Ενίοντας το διάλυμα Enbrel

Βήμα 4: Απόρριψη της χρησιμοποιημένης προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας MYCLIC

Εισαγωγή

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC ώστε να ενέσετε το Enbrel. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξουν πώς να ενέσετε το Enbrel. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μια ένεση μέχρι να είστε σίγουρος ότι έχετε καταλάβει πώς να χρησιμοποιήσετε σωστά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC. Εάν έχετε απορίες πώς να κάνετε την ένεση, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας.

Σχήμα 1

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας MYCLIC



Βήμα 1: Προετοιμάζοντας μια ένεση Enbrel

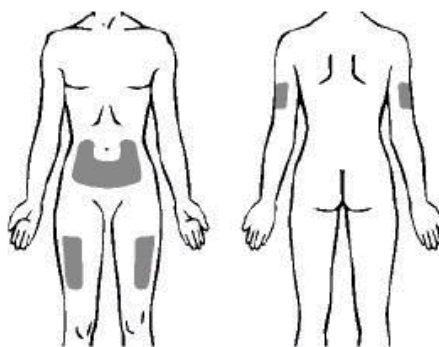
1. Επιλέξτε μία καθαρή, καλά φωτισμένη, επίπεδη επιφάνεια.
2. Συγκεντρώστε τα αντικείμενα που θα χρειαστείτε για την ένεσή σας και τοποθετήστε τα στην επιλεγμένη επιφάνεια:
 - α. Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας MYCLIC και ένα τολύπιο με οινόπνευμα (πάρετε τα από το κουτί των συσκευών τύπου πένας που φυλάσσετε στο ψυγείο). Μην ανακινείτε τη συσκευή τύπου πένας.
 - β. Ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα
3. **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (μήνας/έτος) που αναγράφεται στη συσκευή τύπου πένας.** Εάν η ημερομηνία έχει παρέλθει, μη χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
4. Ελέγχετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας κοιτάζοντας μέσω του διαυγούς παράθυρου ελέγχου. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ και ενδέχεται να περιέχει μικρά λευκά ή σχεδόν ημιδιαφανή σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή είναι φυσιολογική για το Enbrel. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν έχει αποχρωματιστεί, είναι θολό ή εάν υπάρχουν σωματίδια εκτός από αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως. Εάν η εμφάνιση του διαλύματος σας ανησυχεί, τότε επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
5. Αφήστε το λευκό καπάκι της βελόνας στη θέση του και περιμένετε περίπου 15-30 λεπτά ώστε το διάλυμα Enbrel στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου. Μπορεί να αισθάνεστε πιο άνετα με την ένεση εάν περιμένετε μέχρι το διάλυμα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Μην τη θερμαίνετε με κανέναν άλλο τρόπο. **Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας θα πρέπει πάντα να είναι σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.**

Καθώς περιμένετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου, διαβάστε το Βήμα 2 (παρακάτω) και επιλέξτε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 2: Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης (δείτε Σχήμα 2)

1. Το προτεινόμενο σημείο ένεσης είναι στο μέσον της πρόσθιας περιοχής του κάθε μηρού. Αν προτιμάτε, μπορείτε εναλλακτικά να χρησιμοποιήσετε την περιοχή στο στομάχι, όμως βεβαιωθείτε ότι επιλέγετε ένα σημείο τουλάχιστον 5 cm μακριά από τον ομφαλό. Αν κάποιος άλλος σας κάνει την ένεση, το εξωτερικό μέρος του κάθε βραχίονα μπορεί να χρησιμοποιηθεί.

Σχήμα 2



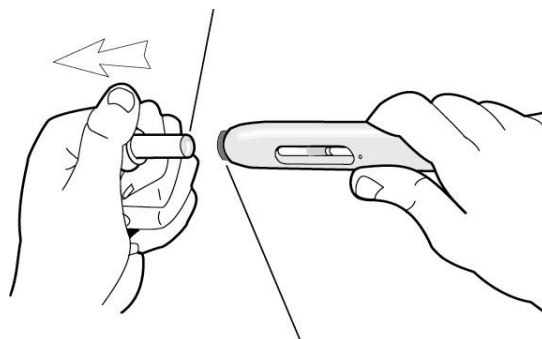
2. Κάθε ένεση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 cm μακριά από το σημείο της προηγούμενης ένεσης. Μην ενίετε σε δέρμα που είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο ή σκληρό. Αποφύγετε ουλές και σημάδια τεντωμένου δέρματος (Ίσως είναι χρήσιμο να κρατάτε σημειώσεις για τις θέσεις των προηγούμενων ενέσεων).
3. Εάν έχετε ψωρίαση, θα πρέπει να προσπαθήσετε να μην ενέσετε απ' ευθείας σε υπερυψωμένο, παχύ, κόκκινο δέρμα ή δέρμα που ξεφλουδίζει.

Βήμα 3: Ενίοντας το διάλυμα Enbrel

1. Αφού αφήσετε το διάλυμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για περίπου 15-30 λεπτά να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου, πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
2. Καθαρίστε το σημείο της ένεσης με το τολύπιο βαμβακιού με οινόπνευμα κάνοντας μια κυκλική κίνηση και αφήστε το να στεγνώσει. Μην αγγίζετε αυτή την περιοχή ξανά πριν κάνετε την ένεση.
3. Πάρτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο χέρι σας και αφαιρέστε το λευκό καπάκι της βελόνας τραβώντας το προς τα έξω (δείτε Σχήμα 3). Για να αποφύγετε τη φθορά της βελόνας εντός της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας, μη λυγίσετε το λευκό καπάκι της βελόνας καθώς το αφαιρείτε και μην το επανατοποθετήσετε αφού το βγάλετε. Μετά την αφαίρεση του λευκού καπακιού της βελόνας, θα δείτε ένα μωβ προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας να επεκτείνεται λίγο από το άκρο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Η βελόνα θα παραμείνει προστατευμένη μέσα στην συσκευή τύπου πένας μέχρι η συσκευή τύπου πένας να ενεργοποιηθεί. Μη χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πένας εάν πέσει χωρίς να είναι τοποθετημένο το καπάκι της βελόνας.

Σχήμα 3

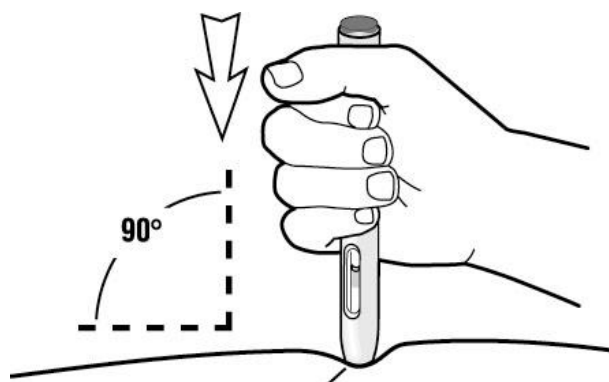
Λευκό καπάκι βελόνας



Μωβ προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας

4. Τσιμπώντας ελαφρά το δέρμα γύρω από το σημείο της ένεσης με τον αντίχειρα και το δείκτη του ελεύθερου χεριού σας μπορεί να κάνει την ένεση πιο εύκολη και άνετη για σας.
5. Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε ορθή γωνία (90°) σε σχέση με το σημείο της ένεσης. **Πιέστε το ανοικτό άκρο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας στο δέρμα σταθερά προς τα κάτω**, ώστε το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας να εισέλθει εντελώς στο εσωτερικό της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Μια μικρή πίεση στο δέρμα θα φανεί (δείτε Σχήμα 4). Η συσκευή τύπου πένας μπορεί να ενεργοποιηθεί μόνο όταν το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας εισέλθει εντελώς στο εσωτερικό της συσκευής τύπου πένας.

Σχήμα 4

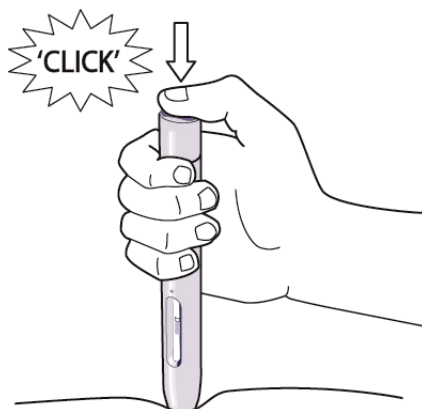


Το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας εξαφανίζεται εντός της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας

6. Καθώς πιέζετε τη βελόνα **σταθερά** προς το δέρμα, ώστε να σιγουρευτείτε ότι το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας έχει εισέλθει εντελώς μέσα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, **πιέστε το κέντρο του πράσινου κουμπιού** στην κορυφή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας με τον αντίχειρα, ώστε να αρχίσετε την ένεση (δείτε Σχήμα 5). Πιέζοντας το κέντρο του κουμπιού, θα ακούσετε έναν χαρακτηριστικό ήχο «κλικ». **Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σταθερά πάνω στο δέρμα σας μέχρι να ακούσετε έναν δεύτερο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ»** ή έως 10 δευτερόλεπτα μετά τον πρώτο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ» (οποιοδήποτε συμβεί πρώτα).

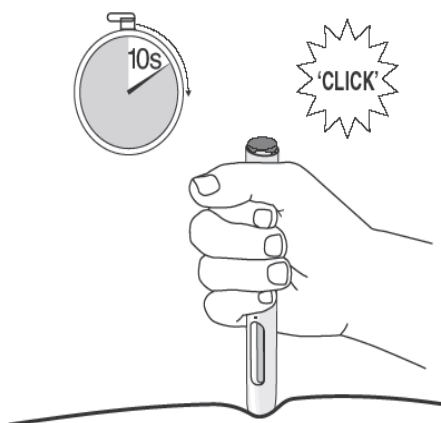
Σημείωση – Εάν δεν μπορείτε να ξεκινήσετε την ένεση όπως περιγράφεται, πιέστε τη συσκευή τύπου πένας πιο σταθερά στο δέρμα σας και, στη συνέχεια, πατήστε ξανά το πράσινο κουμπί.

Σχήμα 5

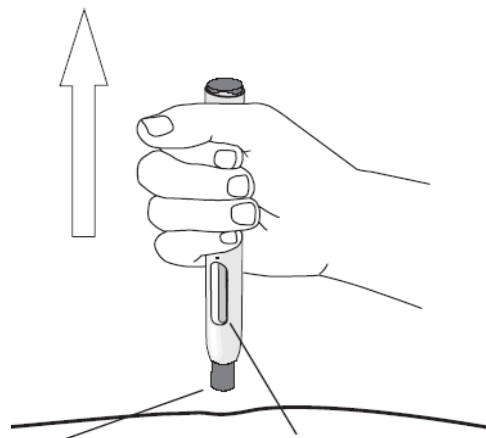


7. Όταν ακούσετε τον δεύτερο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ» (ή, αν δεν ακούσετε τον δεύτερο χαρακτηριστικό ήχο «κλικ», αφού έχουν περάσει 10 δευτερόλεπτα), η ένεσή σας έχει ολοκληρωθεί (δείτε Σχήμα 6). Τώρα μπορείτε να απομακρύνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το δέρμα σας (δείτε Σχήμα 7). Καθώς απομακρύνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, το μωβ προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας επεκτείνεται αυτόματα ώστε να καλύψει τη βελόνα.

Σχήμα 6



Σχήμα 7

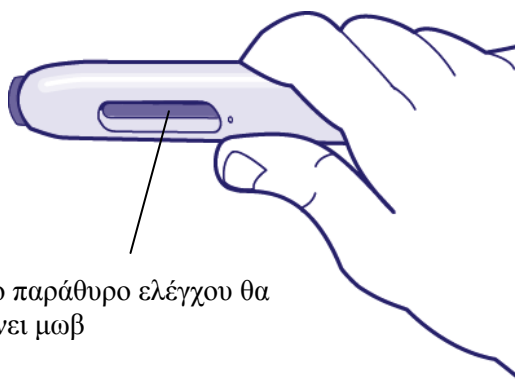


Το μωβ προστατευτικό κάλυμμα
της βελόνας θα επεκταθεί ώστε
να σκεπάσει τη βελόνα

Το παράθυρο ελέγχου
θα γίνει μωβ

8. Το παράθυρο ελέγχου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας πρέπει τώρα να είναι τελείως μωβ, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι η δόση έχει ενεθεί σωστά (δείτε Σχήμα 8). Αν το παράθυρο ελέγχου δε γίνει τελείως μωβ, επικοινωνήστε με τον νοσοκόμο σας ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια, επειδή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να μην έχει ενέσει το διάλυμα Enbrel τελείως. Μην προσπαθήσετε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ξανά και μην προσπαθήσετε να χρησιμοποιήσετε κάποια άλλη συσκευή τύπου πένας χωρίς τη συμφωνία του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Σχήμα 8



Το παράθυρο ελέγχου θα
γίνει μωβ

9. Αν παρατηρήσετε μία κηλίδα αίματος στο σημείο της ένεσης, θα πρέπει να πιέσετε το κομμάτι βαμβακιού ή τη γάζα στο σημείο της ένεσης για 10 δευτερόλεπτα. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 4: Απόρριψη της χρησιμοποιημένης προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας MYCLIC

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μία φορά - δεν πρέπει να ξαναχρησιμοποιείται. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας. Μην επιχειρήσετε να επανατοποθετήσετε το καπάκι στη συσκευή τύπου πένας.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με κάποιον γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό που να είναι εξοικειωμένος με το Enbrel.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Enbrel 10 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση Ετανερσέπτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο (και τις δύο πλευρές) το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει επίσης μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enbrel.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για το παιδί που φροντίζετε. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και αν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με εκείνα του παιδιού που φροντίζετε.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών είναι κατανεμημένες στις ακόλουθες 7 παραγράφους:

1. Τι είναι το Enbrel και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel (βλέπε στην πίσω σελίδα)

1. Τι είναι το Enbrel και ποια είναι η χρήση του

Το Enbrel είναι ένα φάρμακο, το οποίο αποτελείται από δύο ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αναστέλλει τη δραστηριότητα μιας άλλης πρωτεΐνης του σώματος η οποία προκαλεί φλεγμονή. Το Enbrel δρα μειώνοντας τη φλεγμονή που σχετίζεται με ορισμένες ασθένειες.

Το Enbrel συνταγογραφείται για τη θεραπεία των ακόλουθων νόσων σε παιδιά και εφήβους:

- Για τους ακόλουθους τύπους νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, όταν η θεραπεία με μεθοτρεξάτη δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλη για αυτούς:
 - Πολυαρθρίτιδα (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός) και επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών
 - Ψωριασική αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών
- Για τη σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα αρθρίτιδα σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών, όταν άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες θεραπείες δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα ή δεν ήταν κατάλληλες για αυτούς
- Σοβαρή ψωρίαση σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών, που είχαν μη επαρκή ανταπόκριση σε (ή δεν μπορούσαν να πάρουν) φωτοθεραπείες ή άλλες συστηματικές θεραπείες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Μην χρησιμοποιήσετε το Enbrel

- εάν το παιδί που φροντίζετε είναι αλλεργικό στην ετανερσέπτη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Enbrel (παρατίθενται στην παράγραφο 6). Εάν το παιδί εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν το παιδί που φροντίζετε έχει ή διατρέχει κίνδυνο να αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη του αίματος, που ονομάζεται σηψαιμία. Εάν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- εάν το παιδί έχει μια λοίμωξη οποιουδήποτε είδους. Εάν δεν είστε βέβαιοι, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Enbrel.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Εάν το παιδί εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις, όπως σφίξιμο στο στήθος, συριγμό (σφύριγμα στην αναπνοή), ζάλη ή εξάνθημα, μην ενέσετε άλλο Enbrel και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- **Λοιμώξεις/χειρουργική επέμβαση:** Εάν το παιδί αναπτύσσει μία νέα λοίμωξη ή πρόκειται να υποβληθεί σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός σας ίσως επιθυμεί να παρακολουθήσει τη θεραπεία του παιδιού με Enbrel.
- **Λοιμώξεις/διαβήτη:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί έχει ιστορικό επανεμφανιζόμενων λοιμώξεων ή υποφέρει από διαβήτη ή άλλες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο της λοίμωξης.
- **Λοιμώξεις/παρακολούθηση:** Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιοδήποτε πρόσφατο ταξίδι εκτός Ευρώπης. Εάν το παιδί εμφανίσει συμπτώματα μίας λοίμωξης όπως πυρετός, ρίγη ή βήχα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη συνέχιση της παρακολούθησης του παιδιού για την παρουσία λοιμώξεων αφού διακοπεί στο παιδί η χρήση του Enbrel.
- **Φυματίωση:** Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Enbrel, ο γιατρός σας θα εξετάσει για κλινικά σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Enbrel. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, μια ακτινογραφία θώρακος και μια δερματική δοκιμασία φυματίνης. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να καταγράφονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν το παιδί είχε ποτέ φυματίωση ή εάν έχει έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που είχε φυματίωση. Εάν κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία εμφανιστούν συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, νωθρότητα, πυρετός) ή άλλη λοίμωξη ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- **Ηπατίτιδα Β:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν το παιδί έχει ή είχε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β. Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάσει για την ύπαρξη λοίμωξης από ηπατίτιδα Β πριν το παιδί ξεκινήσει τη θεραπεία με Enbrel. Η θεραπεία με το Enbrel μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Αν αυτό συμβεί, θα πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Enbrel.
- **Ηπατίτιδα C:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν το παιδί έχει ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας μπορεί να επιθυμεί την παρακολούθηση της θεραπείας με Enbrel σε περίπτωση που η λοίμωξη επιδεινώνεται.
- **Διαταραχές του αίματος:** Αναζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή εάν το παιδί έχει οποιαδήποτε κλινικά σημεία ή συμπτώματα όπως επίμονος πυρετός, πονόλαιμος, εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα. Τέτοια συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη δυνητικά απειλητικών για τη ζωή διαταραχών του αίματος που μπορεί να απαιτούν διακοπή του Enbrel.
- **Διαταραχές του νευρικού συστήματος και των οφθαλμών:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αν το παιδί πάσχει από σκλήρυνση κατά πλάκας, οπτική νευρίτιδα (φλεγμονή των νεύρων των

οφθαλμών) ή εγκάρσια μυελίτιδα (φλεγμονή της σπονδυλικής στήλης). Ο γιατρός σας θα κρίνει εάν το Enbrel είναι η κατάλληλη θεραπεία.

- **Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια:** Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν το παιδί έχει ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, διότι το Enbrel πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες.
- **Καρκίνος:** Ενημερώστε τον γιατρό σας αν το παιδί είχε ποτέ λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος) ή οποιονδήποτε άλλο καρκίνο πριν του χορηγηθεί Enbrel. Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, που είχαν τη νόσο για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από το μέσο όρο για ανάπτυξη λεμφώματος. Παιδιά και ενήλικες που λαμβάνουν Enbrel μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος ή άλλου καρκίνου. Μερικά παιδιά και έφηβοι ασθενείς που έχουν λάβει Enbrel ή άλλα φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το Enbrel έχουν αναπτύξει καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων ασυνήθιστων μορφών, οι οποίοι μερικές φορές οδήγησαν σε θάνατο. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν Enbrel, ανέπτυξαν καρκίνο του δέρματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί εμφανίσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση του δέρματος ή αναπτύξετε οτιδήποτε στο δέρμα.
- **Ανεμυελογιά:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί έχει εκτεθεί σε ανεμυελογιά όταν λαμβάνει Enbrel. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν απαιτείται προληπτική θεραπεία για την ανεμυελογιά.
- **Κατάχρηση αλκοόλ:** Το Enbrel δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατίτιδας που σχετίζεται με την κατάχρηση αλκοόλ. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν το παιδί που φροντίζετε, έχει ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ.
- **Κοκκιωμάτωση Wegener:** Το Enbrel δεν συνιστάται για τη θεραπεία της κοκκιωμάτωσης Wegener, μια σπάνια φλεγμονώδης ασθένεια. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας αν το παιδί που φροντίζετε πάσχει από κοκκιωμάτωση Wegener.
- **Αντιδιαβητικά φάρμακα:** Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί έχει διαβήτη ή εάν παίρνει φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει εάν το παιδί χρειάζεται μείωση της αντιδιαβητικής αγωγής, ενώ παίρνει Enbrel.

Παιδιά και έφηβοι

- **Εμβολιασμοί:** Εάν είναι δυνατό, τα παιδιά θα πρέπει να έχουν λάβει όλα τα απαραίτητα εμβόλια πριν κάνουν χρήση του Enbrel. Μερικά εμβόλια, όπως το από του στόματος εμβόλιο της πολυμυελίτιδας, δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ κάνετε χρήση του Enbrel. Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό του παιδιού πριν το παιδί λάβει κάποιο εμβόλιο.
- **Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου:** Έχουν υπάρξει αναφορές φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που λάμβαναν Enbrel. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί εμφανίσει οποιονδήποτε πόνο και κράμπα στην κοιλιακή χώρα, διάρροια, απώλεια βάρους ή αίμα στα κόπρανα.

Το Enbrel δε θα πρέπει κανονικά να χρησιμοποιείται σε παιδιά με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή σε παιδιά με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 12 ετών ή σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας μικρότερης των 6 ετών.

Άλλα φάρμακα και Enbrel

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν το παιδί παίρνει, έχει πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων ανακίνα, αβατασέπτη ή σουλφασαζίνης), ακόμα και αυτά που δεν έχουν χορηγηθεί με συνταγή από τον γιατρό του παιδιού. Το παιδί δεν πρέπει να χρησιμοποιεί το Enbrel με φάρμακα που περιέχουν την δραστική ουσία ανακίνα ή αβατασέπτη.

Κύηση και θηλασμός

Το Enbrel θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη μόνο εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Θα πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας εάν μείνετε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν λάβατε Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βρέφος σας ενδέχεται να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν περισσότερες γενετικές ανωμαλίες στις περιπτώσεις όπου η μητέρα είχε λάβει Enbrel κατά την κύηση, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν είχαν λάβει Enbrel ή άλλα παρόμοια φάρμακα (TNF-ανταγωνιστές), ωστόσο, δεν αναφέρθηκε κάποιο συγκεκριμένο είδος γενετικής ανωμαλίας. Μια άλλη μελέτη δεν διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών όταν η μητέρα είχε λάβει Enbrel στην εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερτερούν έναντι του πιθανού κινδύνου για το βρέφος σας. Είναι σημαντικό να αναφέρετε στους γιατρούς του βρέφους και στους άλλους επαγγελματίες υγείας τη χρήση του Enbrel κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πριν το βρέφος λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο (για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 2, «Εμβολιασμοί»).

Γυναίκες που λαμβάνουν Enbrel δεν θα πρέπει να θηλάζουν, επειδή το Enbrel περνά στο μητρικό γάλα.

Ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η χρήση του Enbrel δεν αναμένεται να έχει επιπτώσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Enbrel

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Εάν αισθάνεστε ότι η δράση του Enbrel είναι πολύ ισχυρή ή πολύ ασθενής, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η κατάλληλη δόση και η συχνότητα της δοσολογίας για το παιδί ή τον έφηβο θα εξαρτάται από το σωματικό βάρος και τη νόσο. Ο γιατρός θα σας δώσει αναλυτικές οδηγίες για την προετοιμασία και τον υπολογισμό της κατάλληλης δόσης.

Το φιαλίδιο των 10 mg προορίζεται για παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους έχει συνταγογραφηθεί δόση ίση ή μικρότερη των 10 mg. Κάθε φιαλίδιο του Enbrel 10 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία φορά στον κάθε ασθενή, ενώ το υπολειπόμενο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με πολυαρθρίτιδα ή επεκταθείσα ολιγοαρθρίτιδα ή σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών με αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα, η συνηθισμένη δόση είναι 0,4 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 25 mg), χορηγούμενα δύο φορές εβδομαδιαίως ή 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg ανά δόση), χορηγούμενα μία φορά εβδομαδιαίως.

Σε ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών με ψωρίαση, η συνηθισμένη δόση είναι 0,8 mg Enbrel ανά kg βάρους σώματος (έως το μέγιστο των 50 mg) και πρέπει να χορηγούνται μία φορά εβδομαδιαίως. Αν το Enbrel δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην κατάσταση του παιδιού μετά από 12 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε το φάρμακο.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το Enbrel χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (με υποδόρια ένεση).

Το Enbrel μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή ή ποτό.

Η σκόνη πρέπει να διαλύεται πριν τη χρήση. **Λεπτομερείς οδηγίες πως να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel δίνονται στην παράγραφο 7, «Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel».** Μην αναμιγνύετε το διάλυμα του Enbrel με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Για να σας βοηθήσει να το θυμάστε, θα ήταν χρήσιμο να γράψετε σε ένα ημερολόγιο ποιές ημέρες της εβδομάδας πρέπει να χρησιμοποιηθεί το Enbrel.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε μεγαλύτερη δόση Enbrel από την κανονική (είτε γιατί ενέσατε περισσότερο για μια μεμονωμένη περίπτωση, είτε γιατί το χρησιμοποιήσατε συχνότερα), θα πρέπει να επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό άμεσα. Πάντα να έχετε μαζί σας το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου, ακόμα κι αν αυτό είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να ενέσετε το Enbrel

Εάν ξεχάσετε μία δόση, θα πρέπει να την ενέσετε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός αν η επόμενη προγραμματισμένη δόση είναι την επόμενη μέρα οπότε σε αυτήν την περίπτωση μπορείτε να παραλείψετε την χαμένη δόση. Μετά συνεχίζετε να κάνετε τις ενέσεις του φαρμάκου τις προκαθορισμένες ημέρες. Αν δεν το θυμηθείτε μέχρι την ημέρα της επόμενης ένεσης, μην δώσετε στο παιδί διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε την ξεχασμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Enbrel

Τα συμπτώματά σας μπορεί να επανέλθουν μετά την διακοπή.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν συμβεί οτιδήποτε από τα ακόλουθα, μην ενέσετε περαιτέρω το Enbrel. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

- Προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή
- Οίδημα στο πρόσωπο, το λαιμό, τα χέρια ή τα πόδια
- Αίσθημα νευρικότητας ή άγχους, αίσθημα παλμών, ξαφνική ερυθρότητα του δέρματος και/ή αίσθημα ζέστης
- Σοβαρό εξάνθημα, κνησμός ή κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνησμό)

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύει μια αλλεργική αντίδραση στο Enbrel, τότε πρέπει να ζητήσετε άμεσα ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα, τότε το παιδί μπορεί να χρειάζεται επείγοντως ιατρική περίθαλψη.

- Συμπτώματα **σοβαρών λοιμώξεων** όπως υψηλό πυρετό που μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, λαχάνιασμα, ρίγη, αδυναμία ή μια θερμή, κόκκινη, ευαίσθητη, επώδυνη περιοχή στο δέρμα ή τις αρθρώσεις
- Συμπτώματα **διαταραχών του αίματος** όπως εκχυμώσεις, αιμορραγία ή ωχρότητα
- Συμπτώματα **νευρικών διαταραχών** όπως μούδιασμα ή μυρμηκίαση, αλλαγές στην όραση, πόνο στον οφθαλμό ή εμφάνιση αδυναμίας σε κάποιο χέρι ή πόδι
- Συμπτώματα **καρδιακής ανεπάρκειας ή επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας**, όπως κόπωση, λαχάνιασμα μετά από δραστηριότητα, οίδημα στους αστραγάλους, αίσθημα πληρότητας στο λαιμό ή την κοιλιά, λαχάνιασμα κατά τις νυχτερινές ώρες ή βήχα, κυανό χρώμα στα νύχια ή χείλη
- Συμπτώματα **καρκίνων**: Οι καρκίνοι μπορούν να προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και του αίματος και τα πιθανά συμπτώματα εξαρτώνται από το είδος και το σημείο εμφάνισης του καρκίνου. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια βάρους, πυρετό, πρήξιμο (με ή χωρίς πόνο), επίμονο βήχα, παρουσία εξογκωμάτων ή ανάπτυξη μορφωμάτων στο δέρμα
- Συμπτώματα **αυτοάνοσων αντιδράσεων** (όπου παράγονται αντισώματα, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς του σώματος), όπως πόνο, φαγούρα, αδυναμία και μη φυσιολογική αναπνοή, σκέψη, αίσθηση ή όραση
- Συμπτώματα λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο, όπως μεταβολές του βάρους, επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στους μύες ή τις αρθρώσεις ή κόπωση
- Συμπτώματα **φλεγμονής των αγγείων του αίματος**, όπως πόνο, πυρετό, ερυθρότητα ή θερμότητα του δέρματος ή φαγούρα.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες ή όχι συχνές αλλά είναι σοβαρές καταστάσεις (κάποιες από αυτές μπορούν σπανίως να είναι θανατηφόρες). Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας άμεσα ή πηγαίστε το παιδί στο τμήμα επείγοντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου.

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Enbrel περιλαμβάνουν τις παρακάτω ομάδες με φθίνουσα συχνότητα:

- **Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του κρυολογήματος, ιγμορίτιδας, βρογχίτιδας, λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεων του δέρματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγίας, εκχυμώσεων, ερυθρότητας, κνησμού, πόνου και οιδήματος). Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (αυτές δεν εμφανίζονται τόσο συχνά μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας). Ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν μία αντίδραση σε ένα προγενέστερο σημείο της ένεσης.
- **Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):
Αλλεργικές αντιδράσεις, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, αντισώματα που κατευθύνονται εναντίον φυσιολογικών ιστών (ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων).
- **Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):
Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων πνευμονίας, εν τω βάθει λοιμώξεων του δέρματος, λοιμώξεων των αρθρώσεων, λοιμώξεων του αίματος και λοιμώξεων σε διάφορα σημεία), επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλός αριθμός ουδετερόφιλων (έναν τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, καρκίνος του δέρματος (εκτός από μελάνωμα), τοπικό οίδημα του δέρματος (αγγειοοίδημα), κνίδωση (υπερυψωμένες πλάκες κόκκινου ή ωχρού δέρματος που προκαλούν κνίδωση), φλεγμονή του οφθαλμού, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), φλεγμονή των αγγείων που επηρεάζει πολλαπλά όργανα, αυξημένα ηπατικά

ένζυμα στις εξετάσεις αίματος (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα των αυξημένων ηπατικών ενζύμων στις εξετάσεις αίματος, χαρακτηρίζεται ως συχνή).

- **Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα): Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου έντονου τοπικού οιδήματος του δέρματος και συριγμού), λέμφωμα (ένας τύπος καρκίνου του αίματος), λευχαιμία (καρκίνος που επηρεάζει το αίμα και τον μυελό των οστών), μελάνωμα (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), συνύπαρξη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων, ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, διαταραχές του νευρικού συστήματος (με σοβαρή μυϊκή αδυναμία και σημεία και συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σκλήρυνσης κατά πλάκας ή της φλεγμονής των οπτικών νεύρων ή του νωτιαίου μυελού), φυματίωση, πρωτοεμφανιζόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σπασμοί, ερυθρηματώδης λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον του λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν επίμονο εξάνθημα, πυρετό, πόνο στις αρθρώσεις και κούραση), δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό σχηματισμό φλυκταινών και ξεφλούδισμα του δέρματος, λειχηνοειδείς αντιδράσεις (κνησμάδες δερματικό εξάνθημα κοκκινωπού-μοβ χρώματος ή/και νηματοειδείς λευκές-γκρίζες γραμμές στους βλεννογόνους), φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ίδιου του οργανισμού (αυτοάνοση ηπατίτιδα, σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή), διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα και τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση), φλεγμονή ή ουλώδης πνευμονικός ιστός (σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με μεθοτρεξάτη, η συχνότητα της φλεγμονής ή του ουλώδους πνευμονικού ιστού χαρακτηρίζεται ως όχι συχνή).
- **Πολύ σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα): ανεπάρκεια του μυελού των οστών για παραγωγή απαραίτητων κυττάρων του αίματος.
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα): Καρκίνωμα από κύτταρα του Merkel (ένας τύπος καρκίνου του δέρματος), υπερβολική ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων που σχετίζεται με φλεγμονή (σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων), υποτροπή της ηπατίτιδας Β (μία λοίμωξη του ήπατος), επιδείνωση μίας κατάστασης η οποία ονομάζεται δερματομυοσίτιδα (μυϊκή φλεγμονή και αδυναμία με συνοδό δερματικό εξάνθημα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με όσες αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Enbrel

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Προτού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, το Enbrel μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε μέγιστη θερμοκρασία 25°C για μία μονή περίοδο μέχρι και τεσσάρων εβδομάδων, μετά από την οποία, δε θα πρέπει να ψύχεται ξανά. Το Enbrel θα πρέπει να απορρίπτεται, αν δε χρησιμοποιηθεί εντός τεσσάρων εβδομάδων από την απομάκρυνση από το ψυγείο. Συνιστάται να καταγράφετε την ημερομηνία που το Enbrel απομακρύνεται από το ψυγείο και την ημερομηνία που το Enbrel θα πρέπει να απορριφθεί (όχι περισσότερες από 4 εβδομάδες μετά την απομάκρυνσή του από το ψυγείο). Η νέα ημερομηνία λήξης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί.

Αφού παρασκευαστεί το διάλυμα Enbrel, συνιστάται άμεση χρήση. Ωστόσο, το διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 6 ώρες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 25°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή εάν περιέχει σωματίδια. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Enbrel

Η δραστική ουσία του Enbrel είναι η ετανερσέπτη. Κάθε φιαλίδιο Enbrel 10 mg σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση περιέχει 10 mg ετανερσέπτης. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα περιέχει 10 mg/ml ετανερσέπτης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Σκόνη: Μαννιτόλη (E421), σακχαρόζη και τρομεταμόλη.

Διαλύτης: Ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Enbrel και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Enbrel 10 mg σκόνη και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα για παιδιατρική χρήση διατίθεται ως λευκή σκόνη με διαλύτη για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ενέσιμο). Κάθε κουτί περιέχει 4 φιαλίδια, 4 προγεμισμένες σύριγγες με ύδωρ για ενέσιμα, 4 βελόνες, 4 προσαρμογείς φιαλιδίων και 8 τολύπια με οινόπνευμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

7. Οδηγίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση μιας ένεσης Enbrel

Το κεφάλαιο αυτό διαιρείται στα ακόλουθα υποκεφάλαια:

- α. Εισαγωγή**
- β. Προετοιμάζοντας μια ένεση**
- γ. Προετοιμάζοντας τη δόση Enbrel για ένεση**
- δ. Προσθέτοντας τον διαλύτη**
- ε. Αφαίρεση του διαλύματος Enbrel από το φιαλίδιο**
- στ. Τοποθετώντας τη βελόνα στη σύριγγα**
- ζ. Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης**
- η. Προετοιμάζοντας το σημείο της ένεσης και ενίοντας το διάλυμα Enbrel**
- θ. Απόρριψη των υλικών**

α. Εισαγωγή

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να προετοιμάσετε και να ενέσετε το Enbrel. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις οδηγίες προσεκτικά και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο παιδίατρός σας ή ο/η βοηθός του θα σας δείξουν τις τεχνικές για να κάνετε την ένεση και θα σας ενημερώσουν σχετικά με τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί στο παιδί. Μην επιχειρήσετε να κάνετε μια ένεση εάν δεν είστε σίγουρος ότι καταλάβατε πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση.

Αυτή η ένεση δεν πρέπει να αναμιγνύεται στην ίδια σύριγγα ή φιαλίδιο με κάποιο άλλο φάρμακο. Για οδηγίες πώς να φυλάσσετε το Enbrel βλέπε παράγραφο 5.

β. Προετοιμάζοντας μια ένεση

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας.
- Επιλέξτε μια καθαρή, φωτεινή, επίπεδη επιφάνεια όπου θα εργαστείτε.
- Ο δίσκος της δόσης πρέπει να περιέχει τα είδη που αναγράφονται παρακάτω. (Εάν όχι, μη χρησιμοποιείτε το δίσκο της δόσης και συμβουλευτείτε τον φαρμακοποιό σας). Χρησιμοποιήστε μόνο τα είδη που αναγράφονται. **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε κάποια άλλη σύριγγα.

1 Φιαλίδιο Enbrel

1 Προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει διαυγές, άχρωμο διαλύτη (ύδωρ για ενέσιμα)

1 Βελόνα

1 Προσαρμογέα φιαλιδίου

2 Τολύπια με οινόπνευμα

- Ελέγξτε τις ημερομηνίες λήξης στις ετικέτες του φιαλιδίου και της σύριγγας. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά τον αναγραφόμενο μήνα και έτος.

γ. Προετοιμάζοντας τη δόση Enbrel για ένεση

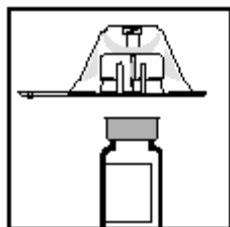
- Αφαιρέστε τα περιεχόμενα του δίσκου.
- Αφαιρέστε το πλαστικό καπάκι από το φιαλίδιο του Enbrel. **ΜΗΝ** αφαιρείτε το γκριζό πώμα εισχώρησης ή το αλουμινένιο δαχτυλίδι γύρω από το πάνω μέρος του φιαλιδίου (βλέπε Σχήμα 1).

Σχήμα 1

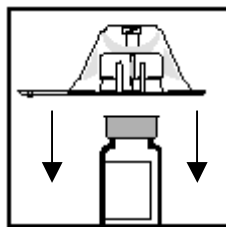


- Χρησιμοποιήστε ένα νέο τολύπιο με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το γκριζό πώμα εισχώρησης στο φιαλίδιο του Enbrel. Αφού το καθαρίσετε, μην αγγίζετε το πώμα εισχώρησης με τα χέρια σας και μην αφήσετε να έρθει σε επαφή με κάποια επιφάνεια.
- Τοποθετήστε το φιαλίδιο όρθιο πάνω σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια.
- Αφαιρέστε το χάρτινο κάλυμμα από τη συσκευασία του προσαρμογέα του φιαλιδίου
- Ενώ είναι ακόμη στην πλαστική συσκευασία, τοποθετήστε τον προσαρμογέα του φιαλιδίου πάνω στο φιαλίδιο του Enbrel, ώστε η ακίδα του προσαρμογέα του φιαλιδίου να τρυπήσει το κέντρο του προεξέχοντος κύκλου που βρίσκεται στο πάνω μέρος του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου (βλέπε Σχήμα 2).
- Με το ένα χέρι κρατήστε το φιαλίδιο σταθερά πάνω στην επίπεδη επιφάνεια. Με το άλλο χέρι, πιέστε τον προσαρμογέα (χωρίς να τον αφαιρέσετε από την πλαστική συσκευασία του) **ΣΤΑΘΕΡΑ ΚΑΙ ΕΥΘΕΙΑ ΠΡΟΣ ΤΑ ΚΑΤΩ** έως ότου αισθανθείτε ότι η ακίδα διαπερνά το πώμα του φιαλιδίου και **ΑΙΣΘΑΝΘΕΙΤΕ ΚΑΙ ΑΚΟΥΣΕΤΕ ΝΑ ΑΣΦΑΛΙΖΕΙ Ο ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΑΣ ΠΛΗΡΩΣ** (βλέπε Σχήμα 3). **ΜΗΝ** πιέζετε τον προσαρμογέα προς τα κάτω υπό γωνία (βλέπε Σχήμα 4). Είναι σημαντικό η ακίδα του προσαρμογέα να διαπεράσει εντελώς το πώμα εισχώρησης του φιαλιδίου.

Σχήμα 2

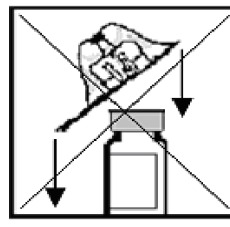


Σχήμα 3



ΣΩΣΤΟ

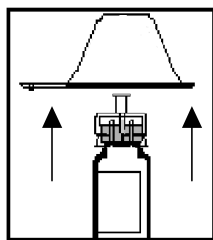
Σχήμα 4



ΛΑΘΟΣ

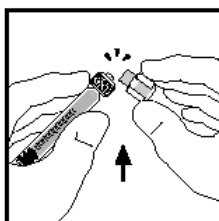
- Ενώ κρατάτε το φιαλίδιο στο ένα χέρι, αφαιρέστε την πλαστική συσκευασία από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου (βλέπε Σχήμα 5).

Σχήμα 5



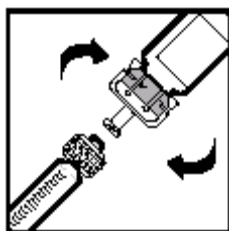
- Αφαιρέστε το προστατευτικό ελαστικό κάλυμμα από την άκρη της σύριγγας σπάζοντας το άσπρο κάλυμμα κατά μήκος της διάτρησης. Αυτό γίνεται κρατώντας το δακτύλιο του άσπρου καλύμματος ενώ πιάνετε το άκρο του άσπρου καλύμματος με το άλλο χέρι και λυγίζοντας το πάνω - κάτω έως ότου σπάσει (βλέπε Σχήμα 6). **ΜΗΝ μετακινείτε τον άσπρο δακτύλιο που παραμένει στη σύριγγα.**

Σχήμα 6



- Μη χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν η διάτρηση μεταξύ του άκρου της σύριγγας και του δακτυλίου είναι ήδη σπασμένη. Ξεκινήστε πάλι με άλλο δίσκο δοσολογίας.
- Κρατώντας το γυάλινο σώμα της σύριγγας (όχι τον άσπρο δακτύλιο) στο ένα χέρι και τον προσαρμογέα του φιαλιδίου (όχι το φιαλίδιο) στο άλλο, συνδέστε τη σύριγγα στον προσαρμογέα του φιαλιδίου εισάγοντας την άκρη της στο άνοιγμα και στρίψτε την δεξιόστροφα μέχρι να ασφαλίσει εντελώς (βλέπε Σχήμα 7).

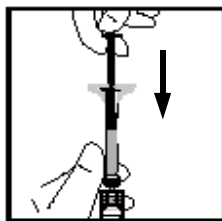
Σχήμα 7



δ. Προσθέτοντας τον διαλύτη

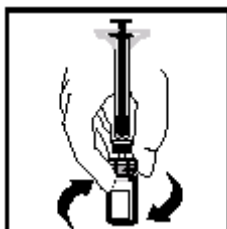
- Ενώ κρατάτε το φιαλίδιο όρθιο πάνω σε επίπεδη επιφάνεια, ωθήστε το έμβολο **ΠΟΛΥ ΑΡΓΑ** έως ότου πάει όλος ο διαλύτης στο φιαλίδιο (βλέπε Σχήμα 8). Αυτό θα βοηθήσει να μειωθεί ο αφρός (πολλές φυσαλίδες).
- Μόλις προστεθεί ο διαλύτης στο Enbrel, το έμβολο μπορεί να γυρίσει στην αρχική θέση μόνο του. Αυτό οφείλεται στην πίεση του αέρα και δεν πρέπει να σας ανησυχήσει.

Σχήμα 8



- Κρατώντας τη σύριγγα προσαρμοσμένη, κουνήστε απαλά μερικές φορές το φιαλίδιο σχηματίζοντας κύκλους, έτσι ώστε να διαλυθεί η σκόνη (βλέπε Σχήμα 9). **ΜΗΝ** κουνάτε έντονα το φιαλίδιο. Περιμένετε μέχρις ότου διαλυθεί όλη η σκόνη (συνήθως λιγότερο από 10 λεπτά). Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο ή απαλό καφέ, χωρίς σβώλους, νιφάδες ή σωματίδια. Κάποια ποσότητα λευκού αφρού μπορεί να παραμείνει στο φιαλίδιο – αυτό είναι φυσιολογικό. **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε το Ehbrel εάν δεν διαλυθεί όλη η σκόνη στο φιαλίδιο μέσα σε 10 λεπτά. Δοκιμάστε ξανά με άλλο δίσκο δοσολογίας.

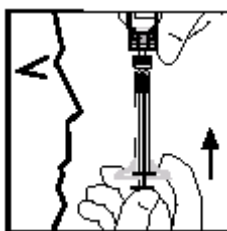
Σχήμα 9



ε. Αφαίρεση του διαλύματος Ehbrel από το φιαλίδιο

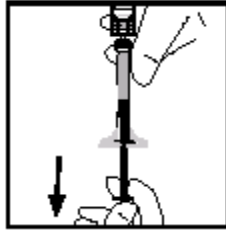
- Ο γιατρός ή ο/η βοηθός του θα πρέπει να σας έχουν δώσει οδηγίες για την κατάλληλη ποσότητα του διαλύματος που θα πρέπει να αφαιρέσετε από το φιαλίδιο. Σε περίπτωση που δεν έχετε λάβει τέτοιες οδηγίες από τον γιατρό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε μαζί του.
- Με τη σύριγγα προσαρμοσμένη στον προσαρμογέα του φιαλιδίου, κρατήστε το φιαλίδιο ανάποδα στο ύψος των ματιών. Ωθήστε το έμβολο της σύριγγας μέχρι τέρμα, μέσα στη σύριγγα (βλέπε Σχήμα 10).

Σχήμα 10



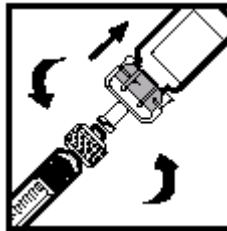
- Έπειτα τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω ώστε να τραβηχτεί το υγρό μέσα στη σύριγγα (βλέπε Σχήμα 11). Τραβήξτε μόνο την ποσότητα υγρού που σας έχει καθορίσει ο παιδίατρος. Αφού τραβήξετε το Ehbrel από το φιαλίδιο μπορεί να υπάρξει αέρας στη σύριγγα. Μην ανησυχήσετε, γιατί θα αφαιρέσετε τον αέρα σε μετέπειτα στάδιο.

Σχήμα 11



- Κρατώντας το φιαλίδιο ανάποδα, ξεβιδώστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου, στρέφοντας την αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού (βλέπε Σχήμα 12).

Σχήμα 12

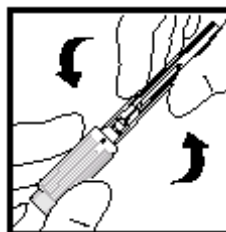


- Τοποθετήστε τη γεμισμένη σύριγγα πάνω στην καθαρή, επίπεδη επιφάνεια. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της σύριγγας δεν ακουμπά πουθενά. Προσέξτε να μην πιέσετε το έμβολο προς τα κάτω.

στ. Τοποθετώντας τη βελόνα στη σύριγγα

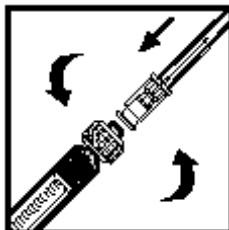
- Η βελόνα έχει τοποθετηθεί σε ένα πλαστικό κάλυμμα για να διατηρηθεί αποστειρωμένη.
- Για να ανοίξετε το πλαστικό κάλυμμα, κρατήστε την κοντή φαρδιά άκρη στο ένα χέρι. Τοποθετήστε το άλλο σας χέρι στην λεπτή μακρύτερη άκρη του καλύμματος.
- Για να σπάσετε το σφραγισμένο σημείο, κάμψτε τη μεγαλύτερη άκρη προς τα κάτω και έπειτα προς τα επάνω έως ότου σπάσει (βλέπε Σχήμα 13).

Σχήμα 13



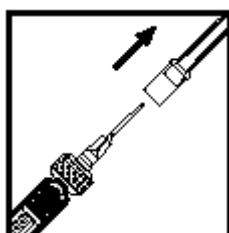
- Μόλις σπάσει η ένωση, αφαιρέστε την κοντή, φαρδιά άκρη του πλαστικού καλύμματος.
- Η βελόνα θα παραμείνει στο μακρύ μέρος της συσκευασίας.
- Ενώ κρατάτε το κάλυμμα με τη βελόνα στο ένα χέρι, πάρτε τη σύριγγα και τοποθετήστε την άκρη της σύριγγας στο άνοιγμα της βελόνας.
- Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα στρέφοντας την προς την φορά των δεικτών του ρολογιού έως ότου ασφαλίσει (βλέπε Σχήμα 14).

Σχήμα 14



- Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας μονομιάς τραβώντας το σταθερά από τη σύριγγα προσέχοντας να μην αγγίξετε την βελόνα ή μην αφήσετε την βελόνα να έρθει σε επαφή με κάποια επιφάνεια (βλέπε Σχήμα 15). Προσέξτε να μη λυγίσετε ή στρέψετε το κάλυμμα κατά τη διάρκεια της αφαίρεσης ώστε να αποφύγετε φθορά της βελόνας.

Σχήμα 15



- Καθώς κρατάτε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα πάνω, αφαιρέστε τυχόν φυσαλίδες αέρα, πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας προς τα πάνω μέχρι να βγει ο αέρας (βλέπε Σχήμα 16).

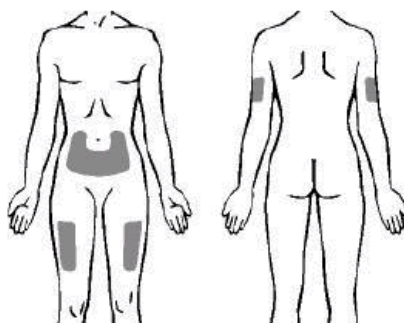
Σχήμα 16



ζ. Επιλέγοντας ένα σημείο ένεσης

- Τα τρία προτεινόμενα σημεία για την ένεση του Enbrel συμπεριλαμβάνουν: (1) το μπροστινό μέσο τμήμα των μηρών, (2) την κοιλιά εκτός από την περιοχή ακτίνας 5 cm γύρω από τον ομφαλό και (3) την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα (βλέπε Σχήμα 17). Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα.

Σχήμα 17

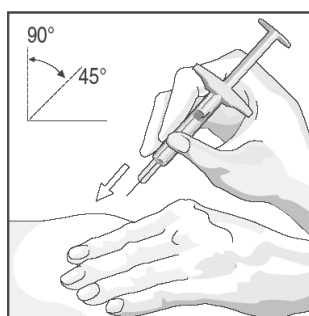


- Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα διαφορετικό σημείο για κάθε νέα ένεση. Κάθε νέα ένεση πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 cm μακριά από το σημείο της προηγούμενης. **ΜΗΝ** ενίετε σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο, κόκκινο ή σκληρό. Αποφύγετε περιοχές με ουλές ή ραβδώσεις (Ίσως είναι χρήσιμο να κρατάτε σημειώσεις για τις θέσεις των προηγούμενων ενέσεων).
- Εάν το παιδί έχει ψωρίαση, θα πρέπει να προσπαθήσετε να μην ενέσετε απ' ευθείας σε καμιά από τις υπερυψωμένες, παχιές, κόκκινες, φολιδωτές, δερματικές πλάκες («ψωριασικές δερματικές αλλοιώσεις»).

η. Προετοιμάζοντας το σημείο της ένεσης και ενίοντας το διάλυμα Enbrel

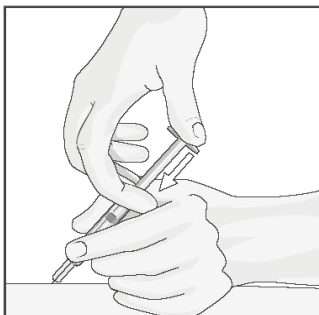
- Σκουπίστε με ένα νέο τολύπιο με οινόπνευμα το σημείο που θα γίνει η ένεση Enbrel, κάνοντας κυκλικές κινήσεις. **ΜΗΝ** αγγίζετε αυτή την περιοχή ξανά πριν κάνετε την ένεση.
- Όταν η καθαρισμένη περιοχή του δέρματος έχει στεγνώσει, τσιμπήστε και κρατήστε τη σταθερή με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα σαν ένα μολύβι (βλέπε Σχήμα 18).
- Με μια γρήγορη, μικρή κίνηση, σπρώξτε τη βελόνα μέχρι τέρμα μέσα στο δέρμα σε γωνία μεταξύ 45° και 90° μοιρών (βλέπε Σχήμα 18). Με την εμπειρία, θα βρείτε τη γωνία η οποία διευκολύνει περισσότερο το παιδί. Προσέξτε να μην πιέσετε τη βελόνα στο δέρμα πολύ αργά ή με μεγάλη δύναμη.

Σχήμα 18



- Όταν η βελόνα έχει εισαχθεί τελείως μέσα στο δέρμα, αφήστε ελεύθερο το δέρμα που κρατάτε. Με το ελεύθερο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα κοντά στη βάση της για να τη σταθεροποιήσετε. Μετά πιέστε το έμβολο, ώστε να ενεθεί όλο το διάλυμα με έναν **αργό**, σταθερό ρυθμό (βλέπε Σχήμα 19).

Σχήμα 19



- Όταν η σύριγγα αδειάσει, βγάλτε τη βελόνα από το δέρμα προσέχοντας να την κρατάτε στη γωνία που είχε, όταν την είχατε εισάγει.
- Πιέστε ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο σημείο της ένεσης για 10 δευτερόλεπτα. Ίσως εμφανιστεί λίγο αίμα. **ΜΗΝ** τρίβετε το σημείο της ένεσης. Ο επίδεσμος είναι προαιρετικός.

θ. Απόρριψη των υλικών

- Η σύριγγα και οι βελόνες δεν πρέπει **ΠΟΤΕ** να ξαναχρησιμοποιηθούν. Απορρίψτε τις βελόνες και τη σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με κάποιον γιατρό, νοσοκόμο ή φαρμακοποιό που να είναι εξουκλειωμένος με το Enbrel.