

№ 11/30.08.06
Система 3

23

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Enbrel 25 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 25 mg etanercept.

Etanercept представлява свързващ протеин, съответстващ на рецептора p75 Fc за човешкия туморнекротизиращ фактор и Fc фрагмента на IgG1, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от експресионната система на яйчници на млекопитаещи Китайски хамстери (CHO). Etanercept е димер на химерен протеин, произведен чрез съединяване на свързващия екстрацелуларна лиганда домеин на рецептор 2 на човешкия туморнекротизиращ фактор (TNFR2/p75) с Fc фрагмента на човешкия IgG1. Този Fc компонент съдържа връзката, CH₂ и CH₃ региони, но не и CH₁ региона на IgG1. Etanercept съдържа 934 аминокиселини и има молекулно тегло около 150 килодалтона. Потентността е определена чрез измерване на възможността на etanercept да неутрализира TNF- α-медираното подтискане на растежа на A375 клетки. Специфичната активност на etanercept е 1.7×10^6 U/mg.

За помощните съставки виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

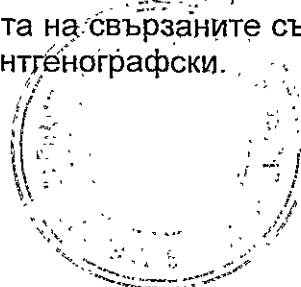
Бял прах, в стъклени флакони с гумени запушалки, запечатани с алуминиево фолио и розови пластмасови капачки. Разтворът е прозрачна, безцветна течност в предварително напълнени спринцовки (виж раздел 6.5.)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични индикации**

Enbrel може да се прилага самостоятелно или в комбинация с methotrexate за лечение на активен ревматоиден артрит при възрастни, когато липсва адекватен отговор на модифициращи болестта антиревматични лекарства, включително methotrexate (освен в случаите, когато е противопоказан).

Enbrel е показан за лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни пациенти, нелекувани с methotrexate.

При пациенти с ревматоиден артрит, Enbrel самостоятелно, или в комбинация с methotrexate води до забавяне на прогресията на свързаните със заболяването структурни увреждания, което е доказано рентгенографски.



Лечение на ювенилен хроничен артрит, протичащ с полиставно засягане, при деца на възраст от 4 до 17 години, при които липсва адекватен отговор или които са показали непоносимост към лечението с methotrexate. Enbrel не е изпитван при деца под 4 годишна възраст.

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни след неадекватен отговор на предшестваща модифицираща заболяването терапия.

Лечение на тежък, активен анкилозиращ спондилит при възрастни след неадекватен отговор на конвенционална терапия.

Лечение на умерени до тежки псориатични плаки при възрастни лекувани неуспешно, или с противопоказания, или нетолерантни към друг вид системна терапия вкл. cyclosporine, methotrexate PUVA (вж. Раздел 5.1)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Enbrel трябва да се започне и да се ръководи от медицински специалисти с опит в диагностиката и терапията на ревматоидния артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или псориазис.

Съдържимото на флакон Enbrel 25 mg се разтваря в 1 ml вода за инжекции преди употреба и се прилага като подкожна инжекция.

Възрастни (18-64 години)

Ревматоиден артрит

Препоръчаната доза, доказано ефективна и безопасна е 25 mg Enbrel приложен два пъти седмично или 50 mg един път седмично (като две инжекции от 25 mg приложени приблизително по едно и също време) (вж. раздел 5.1.).

Псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит

Препоръчаната доза е Enbrel 25 mg два пъти седмично. Не са проучвани дози, различни от 25 mg два пъти седмично.

Псориатични плаки

Препоръчаната доза е Enbrel 25 mg два пъти седмично. Алтернативно, може да се приложат 50 mg два пъти седмично за не повече от 12 седмици, последвани при необходимост от 25 mg два пъти седмично. Лечението с Enbrel трябва да продължи до постигането на ремисия, но не повече от 24 седмици. Лечението се прекратява при пациенти, които не реагират след 12 седмична терапия.

Горните препоръки трябва да се спазват, ако е предписано последващо лечение с Enbrel. Дозата е 25 mg два пъти седмично.

Пациенти в напреднала възраст (>65 години)

Не се изисква промяна на дозата. Дозировката и начинът на приложение са същите както при пациенти на възраст 18-64 години.



Деца и юноши (≥4 до <18 години)

0.4 mg/kg (до максимална еднократна доза от 25 mg) след разтваряне на 25 mg Enbrel в 1 ml вода за инжекции, приложени два пъти седмично подкожно през интервал от 3-4 дни между дозите.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечението с Enbrel не трябва да се предприема при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Съобщени са случаи на сепсис и сериозни инфекции, свързани с употребата на Enbrel (летални, живото-застрашаващи или изискващи хоспитализация или венозно приложение на антибиотици) (вж. раздел 4.8.). Много от тези сериозни събития са наблюдавани при пациенти с придружаващи заболявания, които заедно с ревматоидния артрит биха могли да ги предразположат към инфекции. Пациентите, които развиват нов възпалителен процес по време на лечението с Enbrel, трябва да бъдат наблюдавани внимателно. **Приложението на Enbrel трябва да бъде преустановено ако пациентът развие сериозна инфекция.** Лекарите трябва да бъдат особено внимателни при назначаването на Enbrel на пациенти с анамнеза за рекурентни или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които предразполагат пациентите към инфекции, като напреднал или недобре компенсиран диабет.

Едновременно проложение на Enbrel и anakinra

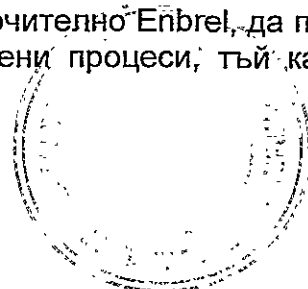
Едновременното приложение на Enbrel и anakinra е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение със самостоятелното приложение на Enbrel. Тази комбинация не е показала по-голяма клинична полза. Следователно комбинираната употреба на Enbrel и anakinra не се препоръчва. (вж раздел 4.5 и 4.8)

Алергични реакции

Алергични реакции, свързани с прилагането на Enbrel са съобщавани често. Алергичните реакции включват ангиоедема и уртикария, както и сериозни алергични реакции. Ако се появи сериозна алергична или анафилактична реакция, приложението на Enbrel трябва да бъде преустановено незабавно и да се започне подходящо лечение.

Имуносупресия

Съществува възможност анти-TNF терапията, включително Enbrel, да подтисне защитните механизми срещу инфекции и малигнени процеси, тъй като TNF



медира възпалителния процес и модулира клетъчния имуен отговор. През постмаркетинговия период са получени съобщения за различни злокачествени новообразувания (включващи карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) - виж раздел 4.8. При проучване на 49 пациенти с ревматоиден артрит лекувани с Enbrel не бяха намерени данни за потискане на забавения тип свръхчувствителност, понижаване нивата на имуноглобулините или промяна в числеността на ефекторните клетъчни популации. Не е известно дали лечението с Enbrel може да повлияе развитието и протичането на злокачествени новообразувания и активните и/или хронични инфекции. Безопасността и ефективността на Enbrel при пациенти с имunosупресия или хронични инфекции не е оценена.

При двама пациенти с ювенилен хроничен артрит е наблюдавана варицела и признаци и симптоми на асептичен менингит, който е преминал без последствия. Пациенти изложени на значителен контакт с вируса на варицела трябва временно да преустановят лечението с Enbrel и да бъде обсъдена необходимостта от профилактично лечение с Varicella Zoster Immune Globulin.

Имунизации

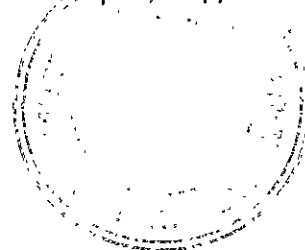
Не трябва да се прилагат живи ваксини едновременно с Enbrel. Липсват данни за вторичното предаване на инфекции чрез живи ваксини при пациенти, получаващи Enbrel. Препоръчва се преди началото на терапията с Enbrel, пациентите с хроничен ювенилен артрит по възможност да са завършили всички имунизации съгласно действащото ръководство за имунизации (имунизационен календар). ***В двойно-сляпо, плацебо контролирано, рандомизирано клинично проучване при 184 пациенти с псориатичен артрит през четвъртата седмица от започване на проучването е прилагана поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина. В това проучване, по-голямата част от пациентите с псориатичен артрит, приемащи Enbrel са изградили ефективен В-клетъчен имуен отговор към поливалентната пневмококова полизахаридна ваксина, но като цяло, титрите са били относително ниски и няколко пациента са имали двукратно увеличение на титрите, в сравнение с пациенти, които не се приемали Enbrel. Клиничното значение на този факт е неизвестно.***

Образуване на автоантитела

Лечението с Enbrel може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. раздел 4.8).

Хематологични реакции

Съобщават се редки случаи на панцитопения и изключително редки случаи на апластична анемия, някои от които с фатален край, при пациенти, лекувани с Enbrel. Трябва да се обърне особено внимание при пациенти, които се лекуват с Enbrel и имат анамнеза за кръвна дискразия. Всички пациенти трябва да бъдат уведомен да потърсят незабавно лекарски съвет, ако при тях се появят признаци и симптоми, подсказващи за кръвна дискразия или инфекции (напр. постоянна температура, болки в гърлото, натъртване, кървене, бледност) по време на терапията с Enbrel. На такива пациенти трябва да се направят



незабавно медицински изследвания, включително пълна кръвна картина и да се прекрати приема на Enbrel, ако се потвърди наличието на кръвна дискразия.

Нарушения във функциите на ЦНС

Съществуват редки съобщения за нарушения във функциите на ЦНС, свързани с демиелинизацията при пациенти, лекувани с Enbrel (вж. раздел 4.8); свързаността им с терапията с Enbrel остава неизяснена. Въпреки, че не са провеждани проучвания, оценяващи терапията с Enbrel при пациенти с мултипла склероза, клиничните проучвания на други TNF антагонисти при такива пациенти показват увеличена активност на заболяването. Препоръчва се внимателно оценяване на съотношението риск/полза, включително оценка на неврологичния статус, когато се предписва Enbrel на пациенти с предварително съществуващи или наскоро настъпили нарушения във функциите на ЦНС, свързани с демиелинизацията или на пациенти с повишен риск от развитие на заболяване свързано с демиелинизация.

Комбинирано лечение

При едногодишно контролирано клинично проучване при пациенти с ревматоиден артрит не са установени неочаквани данни за безопасността на комбинацията Enbrel и methotrexate и профила на безопасност на Enbrel при комбинирането му с methotrexate е подобен на профила при проучвания с Enbrel и methotrexate самостоятелно. ***Провеждат се дългосрочни клинични проучвания за оценка на профила на безопасност на Enbrel и methotrexate в комбинация.*** Безопасността в дългосрочен план на Enbrel в комбинация с други модифициращи болестта антиревматични лекарства не е установена.

Употребата на Enbrel в комбинация с други системно терапии или фототерапия за лечение на псориазис не е проучвана.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетични данни (виж раздел 5.2) не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане; клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Конгестивна сърдечна недостатъчност

Лекарите трябва да са внимателни, когато прилагат Enbrel на пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност (КСН). Има постмаркетингови съобщения за влошена сърдечна недостатъчност със или без предразполагащи фактори при пациенти, приемащи Enbrel. Две големи клинични проучвания на употребата на Enbrel за лечение на конгестивна сърдечна недостатъчност са прекратени по-рано, поради недостатъчна ефикасност. Въпреки, че не са убедителни, резултатите от едното проучване показват възможна тенденция за влошаване на конгестивна сърдечна недостатъчност при пациентите, подложени на лечение с Enbrel.

Wegener's Granulomatosis

В плацебо-контролирано проучване, 89 пациенти са били лекувани с Enbrel, като допълнение към стандартната терапия (вкл. cyclophosphamide или methotrexate, и глюкокортикоиди), с медiana

продължителност от 25 месеца. Проучването показва, че Enbrel не е ефективен за терапията на Wegener's granulomatosis. Честотата на некожни форми на рак от различни видове е била значително по-висока при пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с тези в контролната група. Enbrel не се препоръчва за лечение на Wegener's granulomatosis.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

При клиничните изпитвания не са наблюдавани взаимодействия при приложението на Enbrel с глюкокортикоиди, салицилати (*с изключение на sulfasalazine*), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или methotrexate. Вижте раздел 4.4 за препоръки при имунизации.

В клинично проучване, пациенти, приемащи обичайните дози sulfasalazine и като допълнение Enbrel, пациентите, лекувани с двата продукта са имали значително намаление на белите кръвни клетки, в сравнение с групите, лекувани с Enbrel или sulfasalazine поотделно. Клиничната значимост на този факт е неясна.

Едновременно приложение на Enbrel и anakinra

При пациентите, лекувани с Enbrel и anakinra е наблюдавана повишена честота на сериозни инфекции в сравнение с пациентите, лекувани самостоятелно с Enbrel или anakinra (по исторически данни).

Освен това, в двойно-сляпо плацебо-контролирано изпитване при пациенти на съпътстваща терапия с methotrexate, е наблюдавана по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропенията при тези, които са лекувани с Enbrel и anakinra в сравнение с пациентите получаващи Enbrel (виж раздел 4.4 и 4.8). Комбинацията Enbrel и anakinra не е показва по-голяма терапевтична полза и следователно не се препоръчва.

4.6 Бременност и кърмене

Няма проучвания за приложението на Enbrel при бременни жени. Токсикологични проучвания проведени върху плъхове и зайци не показаха данни за увреждане на фетуса или новородените плъхове, дължащи се на etanercept. Липсват предклинични данни за пери- и постнатална токсичност на etanercept и за ефекта му върху фертилитета и общата репродуктивност. **Ето защо**, употребата на Enbrel при бременни жени не се препоръчва и жените в детеродна възраст трябва да бъдат съветвани да не забременяват по време на лечението с Enbrel.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали etanercept се екскретира в кърмата. Тъй като имуноглобулините, както много други лекарствени продукти, могат да се отделят с кърмата, трябва да се прецени необходимостта от спиране на кърменето или прекратяване употребата на Enbrel по време на кърмене.

4.7 Ефект върху способностите за шофиране и работа с машини,

Не са проведени проучвания на ефекта върху способностите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Enbrel е изпитан върху 2680 пациенти с ревматоиден артрит по време на двойно-слепи и открити клинични изпитвания. Данните включват две плацебо-контролирани клинични изпитвания (349 пациенти, получаващи Enbrel и 152 пациенти, получаващи плацебо) и две активно-контролирани изпитвания, едно активно контролирано изпитване за сравнение на Enbrel и methotrexate (415 пациенти, получаващи Enbrel и 217 пациенти с methotrexate) и друго активно-контролирано изпитване, сравняващо Enbrel (223 пациенти), methotrexate (228 пациенти) и Enbrel в комбинация с methotrexate (231 пациенти). Съотношението на пациентите, прекратили лечението поради нежелани събития, е еднакъв и за двете групи на Enbrel и плацебо. При първото активно-контролирано проучване, прекратяване на лечението се наблюдава значително по-често за групата с methotrexate (10%) за разлика от групата с Enbrel (5%). Във второто активно-контролирано проучване, прекратяването на лечението поради нежелани лекарствени реакции е еднакво в трите групи: Enbrel (11%), methotrexate (14%) и Enbrel в комбинация с methotrexate (10%). Освен това, Enbrel е проучван при 131 пациенти с псориатичен артрит, участващи в две двойно слепи плацебо-контролирани изпитвания и едно открито продължение на клинично проучване. 203 пациенти с анкилозен сподилит са лекувани с Enbrel в 3 двойно-слепи плацебо-контролирани изпитвания. Enbrel е проучван и при 1084 пациенти със псориатични плаки, участвали в 3 двойно-слепи плацебо-контролирани проучвания с продължителност до 6 месеца.

При двойно-слепите клинични проучвания, сравняващи Enbrel с плацебо, реакции на инжекционното място са най-честите нежелани събития в групата на пациентите, лекувани с Enbrel. Сред пациентите с ревматоиден артрит участващи в плацебо-контролирани изпитвания, сериозните нежелани събития са наблюдавани с честота от 4% за групата от 349 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с 5% при 152 пациенти, получаващи плацебо. При първото активно-контролирано клинично изпитване сериозните нежелани събития са наблюдавани с честота от 6% за 415 пациенти, лекувани с Enbrel в сравнение с честотата от 8% при 217 пациенти, лекувани с methotrexate. При второто активно-контролирано клинично изпитване честотата на сериозните нежелани реакции е подобна в трите групи (11% при пациенти лекувани с Enbrel, 12% при пациенти лекувани с methotrexate и 8% при пациенти, лекувани с Enbrel и methotrexate). При 933 пациенти с plaque псориазис, лекувани с Enbrel в плацебо-контролирани проучвания, честотата на нежелани лекарствени реакции е 11%, в сравнение с 1% при 414 пациенти от плацебо-групата.

Представеният по-долу списък от нежелани реакции се основава на опита от клинични изпитвания при възрастни пациенти и постмаркетинговите съобщения.

Посочените за отделните системи и органи нежелани реакции са подредени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат съответната нежелана реакция) като са използвани следните категории: много чести (>1/10); чести



(>1/100, <1/10); не толкова чести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10000, <1/1000); много редки (<1/10000).

Инфекции и паразитози

Много чести: инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища, бронхити, цистит, кожни инфекции)*
Не толкова чести: сериозни инфекции (включително пневмония, целулит, септичен артрит, сепсис)*
Редки: туберкулоза

Заболявания на хематологичната и лимфната система

Не толкова чести: тромбоцитопения
Редки: анемия, левкопения, неутропения, панцитопения*
Много редки: апластична анемия*

Нарушения на имунната система

Чести: алергични реакции (виж Увреждания на кожата и подкожните тъкани)*, образуване на антитела
Редки: сериозни алергични/анафилактични реакции (включително ангиоедема, бронхоспазъм)

Нарушения във функциите на нервната система

Редки: гърчове, разстройства във функциите на ЦНС, свързани с процесите на демиелинизация, говорещи за мултипла склероза или състояния на локализирана демиелинизация, какъвто е неврита на зрителния нерв и трансверзален миелит (виж раздел 4.4).

Заболявания на кожата и подкожните тъкани

Чести: пруритус
Не толкова чести: ангиоедем, уртикария, зачервяване
Редки: кожен васкулит (вкл. leukocytoclastic vasculitis)

Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни увреждания

Редки: подостър кожен лупус еритематозус, дискоиден лупус еритематозус, лупус -подобен синдром.

Общи нарушения и реакции на мястото на прилагане

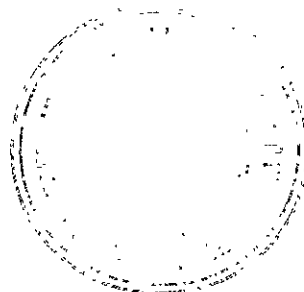
Много чести: реакция на инжекционното място (включително кръвотечение, нараняване, еритем, сърбеж, болка, оток)*
Чести: температура

Сърдечни увреждания

Има съобщения за влошаване на конгестивната сърдечна недостатъчност (виж раздел 4.4).

*Виж Допълнителна информация по-долу.

Допълнителна информация



Сериозни нежелани реакции, съобщени в клинични изпитвания

Сред пациентите с ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозираш спондилит и псориаатични плаки, включени в плацебо-контролирани, активно-контролирани и открити клинични изпитвания на Enbrel има съобщени случаи на злокачествени новообразувания (виж по-долу), астма, инфекции, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, миокардна исхемия, гръдна болка, синкоп, церебрална исхемия, хипертония, хипотония, холецистит, панкреатит, гастроинтестинален кръвоизлив, бурсит, объркване, депресия, диспнея, нарушено заздравяване на рани, бъбречна недостатъчност, бъбречна калкулоза, дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия, мембранозен гломерулонефрит, полимиози, тромбоза, чернодробно увреждане, левкопения, пареза, парестезия, вертиго, алергичен алвеолит, ангиоедем, склерит, фрактури, лимфоденопатия, улцерозен колит и интестинална обструкция.

Злокачествени новообразувания

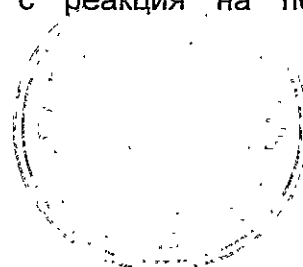
Сто двадесет и девет новопоявили се злокачествени новообразувания са наблюдавани сред всичките **4 114** пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel по време на клинични изпитвания с продължителност до **6 години**, вкл. 231 пациенти лекувани с Enbrel в комбинация с methotrexate в **двегодишно** активно-контролирано изпитване. Наблюдаваната честота на заболяемост по време на тези клинични изпитвания е сходна с очакваната за проучваната популация. **В клинични проучвания с 240 участници с псориаатичен артрит, приемащи Enbrel, обхващащи период от 2 години са докладвани 2 случая на карцином. В клинични проучвания, провеждани за период от повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозен спондилит, при пациенти, лекувани с Enbrel са докладвани 6 случая на злокачествени заболявания.** 23 съобщения за злокачествени заболявания са докладвани при 1261 пациенти с псориаатични плаки, лекувани с Enbrel в двойно-слепи и открити изпитвания с продължителност до 15 месеца.

При лечението на 5966 пациенти с Enbrel в клинични проучвания за ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозен спондилит и псориаатизис са докладвани 15 случая на лимфома.

Съобщения за различни злокачествени новообразувания (включително карцином на млечните жлези и белия дроб и лимфом) са получени през пост-маркетинговия период. (виж раздел 4.4).

Реакции на инжекционното място

В сравнение с плацебо, пациентите лекувани с Enbrel имаха значително по-чести реакции на инжекционното място (36% срещу 9%). Тези реакции обикновено се появяват през първия месец от лечението. Средната продължителност на реакциите беше приблизително 3 до 5 дни. При повечето от локалните реакции наблюдавани в групата на Enbrel не е прилагано лечение, а болшинството от пациентите, при които нежеланата реакция е била лекувана, са получили препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови препарати. Допълнително, някои пациенти са развили забавена локална реакция, характеризираща се с кожна реакция на предишни инжекционни места едновременно с реакцията на последното



инжекционно място. Тези реакции са били преходни и не са се появявали отново в хода на лечението.

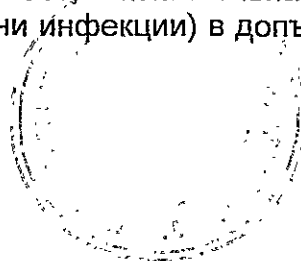
В контролирани изпитвания с пациенти с псориатични плаки, през първите 12 седмици от лечението, приблизително 14% от пациентите лекувани с Enbrel са развили реакция на мястото на инжектиране, сравнено с 6% от пациентите, приемали плацебо.

Инфекции

При клиничните изпитвания инфекциите на горните дихателни пътища ("простуди") и синуситите са най-често съобщаваните инфекции при пациентите, получаващи Enbrel или плацебо. При плацебо-контролираните изпитвания честотата на инфекциите на горните дихателни пътища е 17% за групата получавала плацебо и 22% сред пациентите, лекувани с Enbrel. При пациентите с ревматоиден артрит, участващи в плацебо-контролирани изпитвания са наблюдавани 0,68 нежелани събития за една година лечение на пациент в групата с плацебо и 0,82 нежелани събития за една година лечение с Enbrel на пациент в случаите, когато наблюдението е продължило по-дълго. При плацебо-контролирани клинични изпитвания на Enbrel не е наблюдавано увеличение на честотата на сериозните инфекции (с летален изход, животозастрашаващи или изискващи хоспитализация или венозно приложение на антибиотици). Сред 2680 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel в продължение до 48 месеца (вкл. 231 пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с methotrexate в едногодишно активно-контролирано изпитване), при 170 са наблюдавани сериозни инфекции, включващи, например, абсцес (с различна локализация), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (съмнение за такъв), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, язва на крака, инфекция на устната кухина, остеомиелит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, инфекция на кожата, язва на кожата, инфекция на пикочните пътища, васкулит и инфекция на рана. При едногодишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани с Enbrel, methotrexate или комбинация от двата продукта, честотата на сериозните инфекции е подобна в трите терапевтични групи. Това обаче не изключва, свързането на комбинацията Enbrel и methotrexate с увеличена честота на поява на инфекции.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с псориатичен артрит и псориатични плаки не са установени разлики в честотата на инфекциите сред пациентите, лекувани с Enbrel и тези, които са получавали плацебо. В проучванията с псориатичен артрит не са наблюдавани сериозни инфекции при пациентите, лекувани с Enbrel. В двойно-слепите и откритите изпитвания при пациенти с plaque псориазис с продължителност до 15 месеца, са наблюдавани сериозни инфекции при пациентите, лекувани с Enbrel, вкл. целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит и абцеси.

Сериозни и фатални инфекции са съобщени и при постмаркетинговата употреба на Enbrel. Съобщените патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулозни), вируси и гъбички. Някои от тях са се появявали през първите няколко седмици от началото на лечението с Enbrel при пациенти със съпътстващи заболявания (напр. диабет, конгестивна сърдечна недостатъчност, прекарани активни или хронични инфекции) в допълнение към



ревматоидния артрит. (виж раздел 4.4). Данните от клинично проучване на сепсиса не само при пациенти с ревматоиден артрит сочат, че лечението с Enbrel може да увеличи смъртността при пациентите с установен сепсис.

Автоантитела

Серум от пациентите е тестван за наличие на автоантитела на различни етапи от лечението. Сред пациентите с ревматоиден артрит, при които са изследвани антинуклеарни антитела (АНА), процентът на пациентите, развили нови позитивни АНА (>1:40) е по-висок в групата на получаващите Enbrel (11%), отколкото в групата на получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които развиват нови позитивни анти-двойно верижни-ДНК антитела беше също по-висок при проведеното радиоимунологично изследване (15% за пациентите, лекувани с Enbrel в сравнение с 4% при пациентите, лекувани с плацебо) и при изследване с Crithidia lucilliae (3% от пациентите, лекувани с Enbrel в сравнение с липсата на антитела при пациентите, получаващи плацебо). Съотношението на пациентите, лекувани с Enbrel, които развиват антикардиолипин антитела също е завишено в сравнение с тези, получаващи плацебо. Влиянието на продължителното лечение с Enbrel за развитието на автоимунни заболявания е неизвестно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти с положителен тест за ревматоиден фактор, при които са установени други автоантитела и лупус-подобен синдром или обриви, подобни на подостър кожен лупус или дискоиден лупус според клиничните прояви и резултатите от биопсията.

Панцитопения и апластична анемия

Някои от съобщените случаи на панцитопения и апластична анемия са с фатален изход (виж раздел 4.4).

Лабораторни изследвания

Базирайки се на резултатите от клинични проучвания, обикновено не се налага провеждането на специфични лабораторни изследвания, освен внимателните медицински грижи и наблюдение на болните.

Едновременно приложение на Enbrel и anakinra

При клинични проучвания, когато пациентите са лекувани с Enbrel и anakinra е наблюдавана повишена честота на сериозни инфекции в сравнение със самостоятелното приложение на Enbrel и при 2% от пациентите (3/139) е наблюдавана неутропения (абсолютен брой неутрофили <1000 mm³). Един пациент с неутропения развива целулит, който преминава след хоспитализиране на болния (виж раздел 4.4 и 4.8).

Нежелани реакции при деца с ювенилен хроничен артрит

Обикновено нежеланите реакции при деца са подобни по честота и вид на тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Различията от нежеланите реакции при възрастни и други особености са разгледани в следващите параграфи.

Тежките нежелани реакции, съобщени в проучване на 69 пациенти с ювенилен хроничен артрит на възраст от 4 до 17 години включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, които са преминали без последствия (виж



също раздел 4.4), гастроентерит, депресия/разстройство на личността, кожни язви и езофагит/гастрит, септичен шок, причинен от стрептококи група А, тип 1 захарен диабет и инфекции на мекотъканни и постоперативни рани.

Четиридесет и три от 69 деца (62%) с ювенилен хроничен артрит развиват инфекция по време на лечението с Enbrel в тримесечното проучване (първа част на открит опит) и честотата и тежестта на инфекциите са подобни при 58 пациенти, завършили 12-месечно продължение на лечението. Различните инфекции наблюдавани при пациентите с ювенилен хроничен артрит обикновено са леки и сходни с обичайно срещаните в амбулаторната педиатрична практика. Видът и честотата на нежеланите събития при пациентите с ювенилен хроничен артрит са подобни на наблюдаваните при изпитванията на Enbrel при възрастни пациенти с ревматоиден артрит и болшинството от тях са леки. Няколко нежелани събития са съобщавани по-често при 69 пациенти с ювенилен хроничен артрит, получаващи 3 месеца Enbrel в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Те включват главоболие (19% от пациентите, 1.7 нежелани събития на пациент за една година), гадене (9%, 1.0 нежелани събития на пациент за една година), коремна болка (19%, 0.74 нежелани събития на пациент за една година), повръщане (13% от пациентите, 0.74 нежелани събития на пациент за една година).

4.9 Предозиране

По време на клиничните изпитвания при пациенти с ревматоиден артрит не е наблюдавана доза-зависима токсичност. Най-високата оценена доза е интравенозна начална доза от 32mg/m², последвана от 16mg/m² приложени подкожно два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит погрешно прилага подкожно 62mg/m² Enbrel два пъти седмично в продължение на 3 седмици без да са наблюдавани нежелани реакции. Няма известен антидот на Enbrel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективни имunosупресивни агенти.
АТС код: L04AA11

Туморният некротизиращ фактор (TNF) е основен цитокин, участващ в патогенезата на възпалителния процес при ревматоидния артрит. Увеличени нива на TNF са наблюдавани също в синовията при пациенти с псориатичен артрит и псориатични плаки **и в серума и в синовията на пациенти с анкилозиращ спондилит. При псориатични плаки, инфилтрацията от клетки на възпалението, вкл. Т-клетки води до повишени нива на TNF в псориатичните лезии, в сравнение с нивата в незасегнатите участъци от кожата.** Etanercept конкурентно пречи на свързването на TNF с рецепторите на клетъчната повърхност като по този начин TNF остава биологично неактивен. TNF и лимфотоксинът са цитокини, отговорни за възпалението, които се свързват с определени рецептори на клетъчната



повърхност: 55-килодалтонов (p55) и 75-килодалтонов (p75) TNF рецептори. Двата вида рецептори нормално се срещат като свързани с мембраната и разтворими форми. Счита се, че разтворимите форми на тези рецептори регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксинът се срещат предимно като хомотримери като тяхната биологична активност зависи от свързването с повърхностните клетъчни рецептори за TNF. Димерните разтворими рецептори, какъвто е Etanercept, притежават по-висок афинитет към TNF, отколкото мономерните рецептори и са значително по-мощни компетитивни инхибитори на свързването на TNF с неговите клетъчни рецептори. В допълнение, използването на имуноглобулиновия Fc фрагмент като свързващ елемент в конструкцията на димерен рецептор обуславя по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

Голяма част от ставната патология при ревматоидния артрит, анкилозния спондилит и кожната патология, асоциирана с псориазични плаки се обуславя от медиатори на възпалението, които са свързани в система, контролирана от TNF. Предполага се, че механизмът на действие на etanercept е свързан с компетитивно инхибиране на свързването на TNF с повърхностните клетъчни рецептори за TNF, предотвратявайки от TNF-медиацията клетъчен отговор като прави TNF биологично неактивен. Възможно е etanercept също да изменя биологичните отговори, контролирани чрез допълнително отделяни биологично-активни вещества (напр. цитокини, адхезивни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

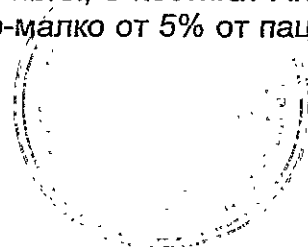
Клинични изпитвания

Ефективността на Enbrel е проучена в 4 рандомизирани контролирани изпитвания с пациенти с ревматоиден артрит, 1 проучване с ювенилен хроничен артрит, 1 проучване с псориазичен артрит, 1 проучване с анкилозен спондилит и 3 проучвания с псориазични плаки.

Ревматоиден артрит

Ефективността на Enbrel е оценена в рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 пациенти с активен ревматоиден артрит на възраст >18 години, които не са имали ефект от лечението с поне едно и не повече от четири модифициращи болестта антиревматични лекарства. Прилагани са дози от 10 до 25 mg Enbrel или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 поредни месеца. Резултатите от това контролирано изпитване са представени в процент подобрене на ревматоидния артрит, използвайки критериите за повлияване на Американския колеж по ревматология (АКР).

Отговори 20 и 50 по АКР са повече при пациентите получавали Enbrel на трети шести месец, в сравнение с пациентите, получавали плацебо: (АКР 20: Enbrel 62% и 59%, плацебо 23 % и 11% на 3-тия и 6-тия месец, респективно; АКР 50: Enbrel 41% и 40%, плацебо 8 % и 5% на 3-тия и 6-тия месец, респективно; $p < 0.01$ Enbrel vs. Placebo във всички точки за отговори 20 и 50 по АКР). Приблизително 15% от пациентите, получавали Enbrel, е постигнат АКР отговор 70 на третия и на шестия месец в сравнение с по-малко от 5% от пациентите в



групата на плацебо. При пациентите, получавали Enbrel, клиничният ефект обикновено се появява в първите 1-2 седмици от началото на лечението и почти винаги до 3-ия месец. Отбелязан е доза-зависим ефект; резултатите от доза 10 mg са средни между плацебо и 25 mg. Enbrel показва значително по-добри резултати от плацебо по отношение на всички компоненти на критериите за повлияване на АКР както и на другите мерки за активността на ревматоидния артрит, които не са включени в скалата на АКР, като сутрешната скованост. Въпросник за оценка на здравето (ВОЗ), който включва нетрудоспособност, жизненост, психическо състояние, общ здравен статус и свързани с артритата показатели от здравния статус, е попълван на всеки три месеца по време на изпитването. По всички раздели на ВОЗ е отчетено подобрене на пациентите, лекувани с Enbrel в сравнение с контролите на третия и на шестия месец.

След прекратяване на лечението с Enbrel, симптомите на артритата постепенно се проявяват отново в рамките на един месец. Според резултатите от открити проучвания, повторното приложение на Enbrel след прекъсване на лечението в продължение на 24 месеца води до същия по величина терапевтичен отговор както при пациентите, които са получавали Enbrel без прекъсване. Продължителен траен терапевтичен отговор е наблюдаван до 48 месеца при открито продължително терапевтично проучване, при което пациентите са получавали Enbrel без прекъсване; липсват данни за по-дългосрочно лечение.

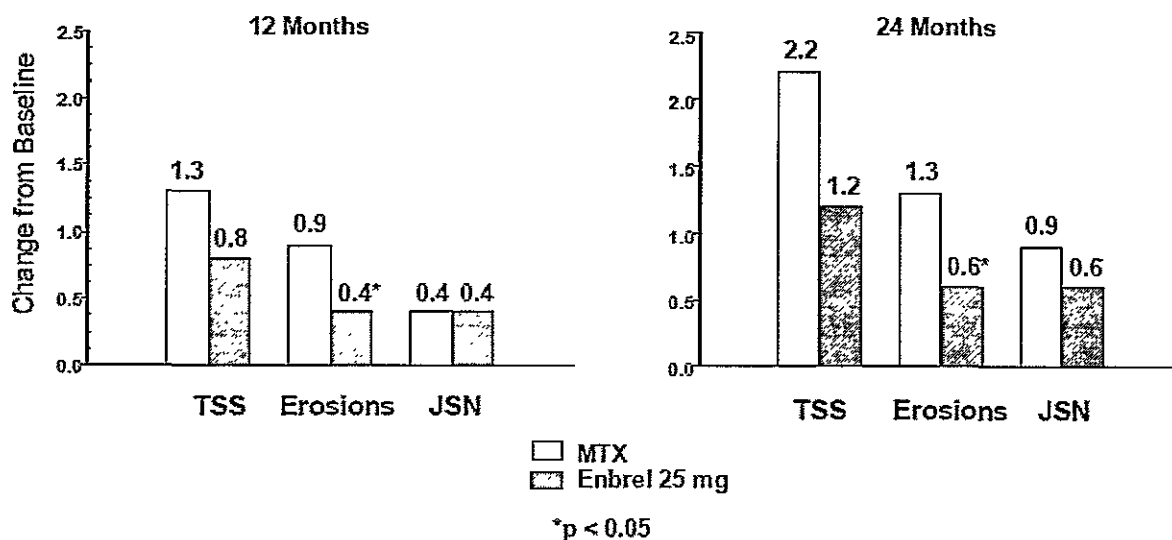
При трето рандомизирано активно-контролирано клинично изпитване със заслепена радиологична оценка като основна цел, е сравнявана ефективността на Enbrel с перорално прилаган methotrexate при 632 пациента с активен ревматоиден артрит (продължителност >3 години), които никога не са лекувани с methotrexate. Дози от 10 mg или 25 mg Enbrel са прилагани подкожно два пъти седмично в продължение на 24 месеца. Дозите methotrexate са увеличавани от 7,5 mg седмично до максимално 20 mg седмично през първите осем седмици на изпитването и са продължени до 24 месеца. Клиничното подобрене, включващо начало на действие до две седмици при прилагане на 25 mg Enbrel е подобно на наблюдаваното при другите две клинични изпитвания и е поддържано до 24 месеца. В началото пациентите са със средна степен на нетрудоспособност и средни HAQ оценки от 1,4 до 1,5. Лечението с 25 mg Enbrel води до значително подобрене след 12 месеца, като при 44% от пациентите са постигнати нормални средни HAQ оценки (под 0,5). Този ефект е поддържан и през втората година от лечението.

При това проучване структурните ставни увреждания са оценявани радиологично и изразени чрез промяна в Total Sharp Score (TSS) и нейните компоненти, степента на ерозия и стесняване на вътреставното пространство (JSN). Рентгенографии на ръцете/китките и ходилата са правени в началото на проучването и на 6, 12 и 24 месеца. Дозата от 10 mg Enbrel има постоянно по-слаб ефект върху структурните увреждания в сравнение с дозата от 25 mg. Enbrel 25 mg е значително по-ефективен от methotrexate по отношение на ерозиите на 12 и 24 месец. Разликите в TSS и JSN при Enbrel 25 mg и methotrexate не са статистически значими. Резултатите са показани на фигурата по-долу:



Радиографско развитие: Сравнение между Enbrel и methotrexate при пациенти с ревматоиден артрит при 3 годишно лечение

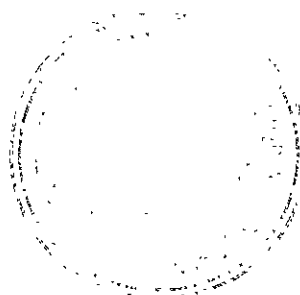
RADIOGRAPHIC PROGRESSION: COMPARISON OF ENBREL vs METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RA OF <3 YEARS DURATION



В друго активно-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано проучване е оценена клиничната ефективност, безопасност и радиографското развитие при 682 пациенти с активен ревматоиден артрит, лекувани с Enbrel (25 mg два пъти дневно), methotrexate (7.5 до 20 mg седмично, медианна доза 20 mg) или с комбинация от Enbrel и methotrexate. Пациентите са лекувани в продължение на 6 месеца до 20 години (медиана 5 години) и имат незадоволителен отговор към поне 1 болест-модифициращо антиравматично лекарство, различно от methotrexate.

Пациентите приемали едновременно Enbrel и methotrexate за имали значително по-високи стойности по АКР:20, 50 и 70 и подобрение на стойностите за DAS и HAQ на 24-тата и 52-седмица в сранение с пациентите на монотерапия (резултатите са показани в таблицата по-долу)

Клинична ефективност: Сравнение между Enbrel и methotrexate и комбинацията на двата продукта при пациенти с ревматоиден артрит при 6 месечно до 20 годишно лечение



Endpoint	Methotrexate (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Methotrexate (n = 231)
ACR Responses at week 52			
ACR 20	75.0%	75.8%	84.8% ^{†,φ}
ACR 50	42.5%	48.4%	69.3% ^{†,φ}
ACR 70	18.9%	24.2%	42.9% ^{†,φ}
<u>DAS</u>			
Baseline score ^a	5.5	5.7	5.5
Week 52 score ^a	3.0	3.0	2.3 ^{†,φ}
Remission ^b	14%	18%	37% ^{†,φ}
<u>HAQ</u>			
Baseline	1.7	1.7	1.8
Week 52	1.1	1.0	0.8 ^{†,φ}

a: Values for Disease Activity Score (DAS) are means.

b: Remission is defined as DAS <1.6

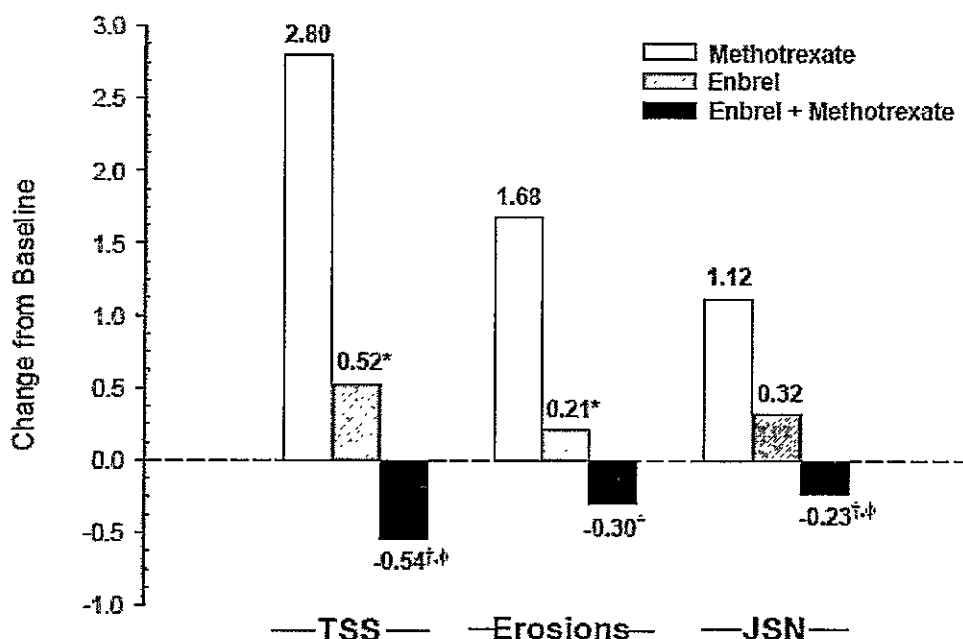
Pairwise comparison p-values: † = p < 0.05 for comparisons of Enbrel + methotrexate vs methotrexate and φ = p < 0.05 for comparisons of Enbrel + methotrexate vs Enbrel

Радиографското развитие през 52-ра седмица е значително по-малко при пациентите, лекувани с Enbrel, в сравнение с тези, лекувани с methotrexate, докато комбинацията от двата продукта показва по-добри резултати в забавянето на радиографската прогресия (вж. таблицата по-долу).

Радиографско развитие: Сравнение между Enbrel и methotrexate и комбинацията на двата продукта при пациенти с ревматоиден артрит при 6 месечно до 20 годишно лечение (резултати 52-ра седмица)



RADIOGRAPHIC PROGRESSION: COMPARISON OF ENBREL vs METHOTREXATE vs ENBREL IN COMBINATION WITH METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RA OF 6 MONTHS TO 20 YEARS DURATION (52-WEEK RESULTS)



Pairwise comparison p-values: * = $p < 0.05$ for comparisons of Enbrel vs methotrexate, † = $p < 0.05$ for comparisons of Enbrel + methotrexate vs methotrexate and $\phi = p < 0.05$ for comparisons of Enbrel + methotrexate vs Enbrel

Процентът пациенти без прогресия (промяна в $TSS \leq 0.5$) е по-висок при пациенти, лекувани с Enbrel в комбинация с methotrexate и с Enbrel самостоятелно, в сравнение с пациентите, приемащи само methotrexate през 24-та седмица (74%, 68% и 56% респективно, $p < 0.05$) и през 52-ра седмица (80%, 68% и 57% респективно, $p < 0.05$).

Безопасността и ефективността на Enbrel 50 mg (прилаган като две подкожни инжекции от 25 mg), прилаган 1 път седмично е оценена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 420 пациента с активен ревматоиден артрит. В изпитването 53 пациента са получавали плацебо, 214 – 50 mg Enbrel едни път седмично и 153 пациента са лекуване с 25 mg Enbrel два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефективност на двете групи, лекувани с Enbrel, сравнени в 8-мата седмица по ефекта върху симптомите и признаците на ревматоиден артрит са сравними, а данните от 16-та седмица не са сравними.

Ювенилен хроничен артрит с полиартикуларно засягане

Безопасността и ефективността на Enbrel е оценена в клинично изпитване в две части при 69 деца с полиартикуларно протичащ ювенилен хроничен артрит с голямо разнообразие на типа на началните прояви. Включени са пациенти на възраст от 4 до 17 години със средно тежка и тежка форма на активен

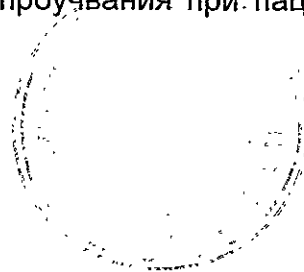
ювенилен хроничен артрит с полиартикуларно засягане, рефрактерни или интолерантни към methotrexate. Пациентите са поддържани с постоянна доза на един нестероиден противовъзпалителен препарат и/или преднизон (<0.2 mg/kg/ден или 10 mg максимална доза). В първия етап на проучването всички пациенти са получавали 0.4 mg/kg (максимално 25 mg единична доза) Enbrel два пъти седмично подкожно. През втория етап пациентите, с клинично повлияване на 90 ден са рандомизирани в група, оставаща на Enbrel или в група, получаващи плацебо за 4 месеца и проследени за нов тласък на болестта. Терапевтичният отговор е измерван като е използвано определението за подобрене (ОЗП) на JRA, което включва $\geq 30\%$ подобрене на поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване на не повече от един от шестте основни групи критерии на JRA, включващи брой на активните стави, ограничения на движението, цялостни оценки на лекаря и пациента/родителя, оценка на функционалното състояние и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Тласъкът на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шестте основни групи критерии на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от тези критерии и наличие на минимум две активни стави.

В първата част на проучването 51 от 69 пациенти (74%) са показали клиничен отговор и са включени във втората част. Във втората част при шест от 25 пациенти (24%), получаващи Enbrel, е отбелязан нов тласък на заболяването в сравнение с 20 от 26 пациенти (77%), получаващи плацебо ($p=0.007$). От началото на втория етап средният период до настъпване на нов тласък на заболяването е ≥ 116 дни за пациентите, получаващи Enbrel и 28 дни за пациентите, получаващи плацебо. При пациентите с клиничен отговор на 90 ден, включени във втория етап на проучването, някои от пациентите останали на Enbrel продължават да се подобряват от третия до седмия месец, докато тези които получават плацебо, не се подобряват.

Не са проведени проучвания при пациенти с ювенилен хроничен артрит за оценка на ефекта от дългосрочно лечение с Enbrel на пациенти, които не са отговорили на първоначалното три-месечно лечение с Enbrel както и на комбинираната терапия с Enbrel и methotrexate.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефективността на Enbrel е проучена в рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са на възраст между 18 и 70 години и са с активен псориатичен артрит (>3 оточни стави и >3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) дистално интерфалангеално (ДИФ) засягане; (2) полиартикуларен артрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите са също с псориатични плаки със съответни таргетни лезии >2 см в диаметър. Пациентите са предварително лекувани с нестероидни противовъзпалителни лекарства (86%), модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите на текуща терапия с methotrexate (постоянна за >2 месеца) са могли да продължат на постоянна доза от <25 mg methotrexate седмично. Прилагани са дози от 25 mg Enbrel (основаващи се на доза-определящите проучвания при пациенти с



ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично подкожно в продължение на 6 месеца.

Резултатите са изразени като проценти от пациентите, достигнали отговор по АКР 20, 50 и 70 и процентите с подобрение, съгласно критериите за терапевтичен отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу:

**ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ
ПРИ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРАНО ИЗПИТВАНЕ**

Отговори	% ПАЦИЕНТИ	
	Плацебо (n=104)	Enbrel ^a (n=101)
АКР 20		
Месец 3	15	59 ^b
Месец 6	13	50 ^b
АКР 50		
Месец 3	4	38 ^b
Месец 6	4	37 ^b
АКР 70		
Месец 3	0	11 ^b
Месец 6	1	9 ^c
PsARC		
Месец 3	31	72 ^b
Месец 6	23	70 ^b

а: 25 mg Enbrel S.C. два пъти седмично.

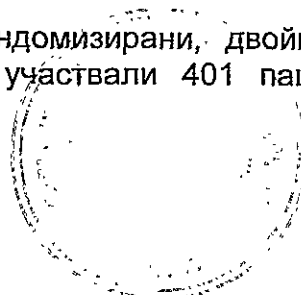
б: $p \leq 0.001$, Enbrel vs. Placebo

с: $p \leq 0.01$, Enbrel vs. Placebo

Сред пациентите с псориатичен артрит получавали Enbrel, клиничният отговор е отчетлив на първата визита (4 седмици) и постоянен в хода на 6-месечното лечение. Enbrel е значително по-ефективен от плацебо по всички показатели за активност на заболяването ($p < 0.001$) и отговорите са подобни между групите с и без съпътстващо лечение с methotrexate. Качеството на живот при пациентите с псориатичен артрит е оценявано на всеки етап с помощта на индекс на инвалидизация HAQ. Оценката по този индекс е значително подобрена на всеки етап при пациентите с псориатичен артрит, лекувани с Enbrel за разлика от тези, получаващи плацебо ($p < 0.001$). Няма достатъчно данни за ефективността на Enbrel при пациенти с анкилозираща спондилит-подобна псориатична артропатия поради малкия брой проучвани пациенти.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефективността на Enbrel е оценена в три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания, в които са участвали 401 пациента с



анкилозирац спондилит, 203 от които са лекувани с Enbrel. В най-голямото от тези проучвания (n=277), пациентите на възраст от 18 до 70 години с активен анкилозен спондилит са определили по визуална аналогова скала (VAS) резултати ≥ 30 за продължителността и интензитета на сутрешната скованост и VAS ≥ 30 за поне два от следните три параметъра: обща оценка на пациента, средни стойности на VAS за нощни болки в гърба и общо болки в гърба, средния резултат от 10-те въпроса на BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Пациентите, лекувани с модифициращи болката антиревматични лекарства, нестероидни противовъзпалителни лекарства или кортикостероиди могат да продължат да ги приемат в непроменени количества. Пациенти с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са били включени в проучването. 138 пациенти са приемали 25 Mg Enbrel или плацебо като подкожни инжекции 2 пъти седмично в продължение на 6 месеца.

Предварителната оценка на ефективността (ASAS 20) е била $\geq 20\%$ подобрене при поне 3 от 4 показателя за оценка на анкилозния спондилит (ASAS) (обща оценка на пациента, болки в гърба, BASFI и възпаление) и отсъствие на влошаване в останалите показатели. ASAS 50 и 70 отговарят на 50% и 70% подобрене, респективно. В сравнение с плацебо, лечението с Enbrel показва значително подобрене на ASAS 20, 50 и 70 две седмици след започване на терапията.

**ОТГОВОРИ НА ПАЦИЕНТИ С АНКИЛОЗЕН СПОНДИЛИТ
ПРИ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРАНО ИЗПИТВАНЕ**

Отговори	% ПАЦИЕНТИ	
	Плацебо (n=139)	Enbrel ^a (n=138)
ASAS 20		
Седмица 2	22	46 ^a
Месец 3	27	60 ^a
Месец 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Седмица 2	7	24 ^a
Месец 3	13	45 ^a
Месец 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Седмица 2	2	12 ^b
Месец 3	7	29 ^b
Месец 6	15	28 ^b

a: 25 mg Enbrel S.C. два пъти седмично.

b: $p \leq 0.001$, Enbrel vs. Placebo

Сред пациентите с анкилозирац спондилит, лекувани с Enbrel, клиничните отговори са забележими още по време на първото посещение (2 седмици) и са проследявани по време на 6-месечната терапия. Клиничните отговори не се

различават при пациенти, които са или не са приемали други лекарства при започване на терапията с Enbrel.

Подобни резултати са получени и при 2 по-малки изпитвания с пациенти с анкилозен спондилит.

Възрастни пациенти с псориазисни плаки

Enbrel се препоръчва за употреба при пациенти, при които липсва адекватен отговор (вж. раздел 4.1) (PASI < 50 или PGA е по-малко от добре), влошават се по време на лечението и които са приемали лекарството дотатъчно дълго, за да се оцени отговора с поне една от трите налични системни терапия.

Ефективността на Enbrel спрямо други системни терапии при пациенти с умерен до тежък псориазис (повлияващ се от други системни терапии) не е оценена в проучвания, които директно сравняват Enbrel с други системни терапии. Безопасността и ефективността на Enbrel е оценена в три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. Първоначалната оценка на ефективността е пропорцията пациенти във всяка група, които достигат PASI 75 (т.е. 75% подобрене в площта на псориазисната плака и индекс на тежестта) след 12 седмици.

Проучване 1 е проучване във втора фаза при пациенти с остър, но клинично стабилен псориазис, засягащ 10% от повърхността на тялото (≥ 18 години). 112 пациента са били рандомизирани, да получат 25 mg Enbrel (n=57) или плацебо (n=55) 2 пъти седмично в продължение на 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациента с хронични псориазисни плаки и има същите входящи критерии както проучване 1, с изключение минимална псориазисна площ и PASI поне 10. Enbrel е прилаган в дози от 25mg един път седмично, 25 mg два пъти седмично и 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. През първите 12 седмици, пациентите приемат плацебо или нито една от три дози Enbrel. След 12 седмици лечение, пациентите в плацебо групата започват лечение, а пациентите в групите за активно лечение продължават от 24-седмица, като спазват дозата, с която са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите входящи критерии както критериите в проучване 2. Пациентите, участващи в това проучване приемат Enbrel 25 или 50 mg или плацебо 2 пъти седмично, в продължение на 12 седмици, след което всички пациенти получават 25 mg Enbrel 2 пъти седмично за още 24 седмици.

В проучване 1, в групата лекувана с Enbrel има значително повече пациенти с PASI 75 на 12-та седмица (30%), в сравнение с плацебо групата (2%, $p < 0.000$). След 24 седмици, 56% от пациентите, лекувани с Enbrel постигнаха PASI 75, в сравнение 5% при пациентите, приемащи плацебо. Данните от проучвания 2 и 3 са представени по-долу:

Отговори на пациенти с псориазис при проучвания 2 и 3



RESPONSES OF PATIENTS WITH PSORIASIS IN STUDIES 2 AND 3

Response	Study 2					Study 3		
	Enbrel					Enbrel		
	Placebo n = 166 wk 12	25 mg BIW n = 162 wk 12	50 mg BIW n = 162 wk 24 ^a	50 mg BIW n = 164 wk 12	50 mg BIW n = 164 wk 24 ^a	Placebo n = 193 wk 12	25 mg BIW n = 196 wk 12	50 mg BIW n = 196 wk 12
PASI 50, %	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*
PASI 75, %	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*
DSGA ^b , clear or almost clear, %	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*

*p ≤ 0.0001 compared with placebo

a. No statistical comparisons to placebo were made at week 24 in Study 2 because the original placebo group began receiving Enbrel 25 mg BIW from week 13 to week 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Clear or almost clear defined as 0 or 1 on a 0 to 5 scale.

Сред пациентите с псориаични плаки, лекувани с Enbrel, през пввите две седмици от проучването са наблюдавани значими отговори още при първото посещение, които са проучвани през целия 24-седмичен срок на клиничното изследване.

При проучване 2 пациентите с подобрене на PASI поне с 50% за 24 седмици, спират лечението. Пациентите са наблюдавани след спиране на лечението за повторна поява на заболяването (PASI ≥ 150% от baseline) и of времето за повторна поява на признаците (дефинирано като загуба на поне на половината постигнато подобрене между започване на лечението и седмица 24). По време на периода на спиране на лечението, симптомите на псориаизис постепенно се завръщат като средното време за повторно появяване на признаците е 3 месеца. Не е наблюдаван rebound-ефект и не са докладвани нежелани лекарствени реакции, свързани с псориаизиса. **Има доказателства за ползата от повторното прилагане на Enbrel при пациенти, които първоначално са реагирали на терапията.**

В проучване 3, при по-голямата част от пациентите (77%), рандомизирани първоначално с 50 mg Enbrel два пъти седмично, дозата е намалена през седмица 12 на 25 mg два пъти седмично (PASI 75 до 36-та седмица). При пациентите, приемащи 25 mg Enbrel два пъти седмично през цялото проучване, PASI 75 продължава да се подобрява в периода между 12 и 36-та седмица.

Антитела към Enbrel

Доказани са не-неутрализираци антитела към Enbrel при 4 от 96 пациенти с ревматоиден артрит, получаващи Enbrel в доза 25 mg два пъти седмично с максимална продължителност над 3 месеца при плацебо-контролирано изпитване. При активно-контролирано клинично изпитване 11 (2.8%) от 400

лекувани с etanercept пациенти показват поне един положителен резултат, но нито един от тези пациенти няма положителен тест за неутрализиращи антитела. Резултатите при пациенти с ювенилен хроничен артрит са подобни на тези при възрастните пациенти с ревматоиден артрит лекувани, с Enbrel. От 98 пациенти с псориатичен артрит, които са били проучени, нито един пациент не е развва антитела към Enbrel на 24-та седмица. От 175 пациента с анкилозен спондилит, лекувани с Enbrel трима са изработили антитела, които не са били неутрализирани. При двойно-слепи проучвания с пациенти с псориатични плаки, с продължителност до 6 месеца около 1% от 1084 пациента са развили антитела към Enbrel.

Въпреки че този опит не изключва възможността за поява на клинично значим ефект, не е наблюдавана връзка между появата на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

5.2 Фармакокинетични свойства

Серумните нива на etanercept са измервани с метода на ELISA, който определя ELISA-реактивни разпадни продукти както и изходното съединение. Etanercept се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, достигайки максимална концентрация приблизително 48 часа след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. Очаква се, че с двукратни дози за една седмица се постига постоянна (steady-state) концентрация, която е приблизително два пъти по-висока от наблюдаваната след еднократна доза. След единична подкожна доза от 25 mg Enbrel наблюдаваната средна максимална серумна концентрация при здрави доброволци е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, а частта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{час/ml}$. Не е определяна пропорционалност на дозата, но не е отбелязана явна сатурация на клирънса при различните дози.

Необходима е биэкспоненциална крива, за да се представи кривата на концентрационното време на etanercept. Централният обем на разпределение на etanercept е 7,6 l, докато обемът на разпределение при steady-state е 10,4 l. Etanercept се отделя бавно от организма. Периодът на полуживот е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациенти с ревматоиден артрит, малко по-нисък от стойностите от 0,11 l/час, наблюдавани при здрави доброволци. Фармакокинетиката на Enbrel при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозен спондилит и псориатични плаки са подобни.

Средните серумни концентрации в steady state при лекувани пациенти с ревматоиден артрит са C_{max} 2,4 mg/l срещу 2.6 mg/l, C_{min} 1.2 mg/l срещу 1.4 mg/l и частична AUC 297 mgh/l срещу 316 mgh/l за 50 mg Ехфиев един път седмично (n=21), сравнено с 25 mg Enbrel два пъти седмично (n=16).

Въпреки че е наблюдавано елиминиране на радиоактивност в урината след приложение на радиоактивен etanercept на пациенти и доброволци, не са наблюдавани увеличени концентрации на etanercept при пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност. Наличието на бъбречни или чернодробни увреждания не изисква промяна в дозирането. Няма явни фармакокинетични различия между мъжете и жените.



Methotrexate не повлиява фармакокинетиката на etanercept. Ефектът на Enbrel върху фармакокинетиката на methotrexate в човешкия организъм не е проучван.

Пациенти в напреднала възраст

Влиянието на напредналата възраст е проучено при популяционен фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на etanercept. Клирънсът и обемът на разпределение при пациенти на възраст 65 - 87 години са подобни на определените при пациенти на възраст под 65 години.

Ювенилен хроничен артрит с полиартикуларно засягане

В едно проучване на Enbrel при 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) с полиартикуларно протичащ ювенилен хроничен артрит е приложен 0.4 mg Enbrel /kg два пъти седмично в продължение на 3 месеца. Серумните концентрации са сходни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. При най-малките деца (4 годишни) се наблюдава намален клирънс (увеличен, отнесен към теглото) спрямо по-големите деца (12 годишни) и възрастни. Симулацията на дозирането показва, че докато по-големите деца (10-17 годишни) ще имат серумни нива близки до тези, наблюдавани при възрастните, то по-малките деца ще имат значително по-ниски нива.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания на Enbrel не е установена доза-зависима или органоспецифична токсичност. Enbrel не се смята за генотоксичен според резултатите от серия in vitro и in vivo изпитвания. Не са проведени изпитвания на Enbrel за канцерогенност и стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност поради появата на неутрализиращи антитела при гризачите.

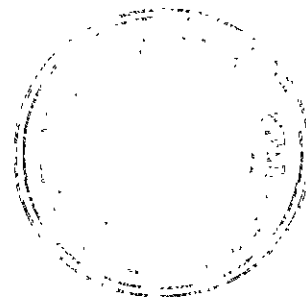
Enbrel не индуцира леталитет или видими признаци на токсичност при мишки или плъхове след приложение на еднократна подкожна доза от 2000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1000 mg/kg. Enbrel не показва доза-зависима или органоспецифична токсичност при изпитвания върху маймуни в доза 15 mg/kg два пъти седмично подкожно в продължение на 4 или 26 последователни седмици, в резултат на което е достигната серумна концентрация на лекарството над 27 пъти по-висока от тази при хора след приложение на препоръчаната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Mannitol 40 mg
Sucrose 10 mg
Trometamol 1.2 mg
Tromethamine pH коректив



Разтворител:

Вода за инжекции до 1 ml

6.2 Несъвместимости

Тъй като не са проведени проучвания за несъвместимост, продуктът не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтварянето се препоръчва незабавно прилагане. Разтворът е химично и физично стабилен за 48 часа при 2° - 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва веднага, пациентът на своя отговорност може да го използва до 6 часа при съхранение при температура 2° - 8°C, освен ако процедурата по разтварянето не е била изпълнена при контролирани и валидирани условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура 2° - 8°C. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съкленни флакони (4 ml, стъкло тип 1) с гумени запушалки запечатани с алуминиево фолио и подвижни пластмасови капачки. Enbrel се предоставя с предварително напълнени спринцовки с вода за инжекции. Спринцовките са от стъкло тип 1 с игли от неръждаема стомана. Кутията съдържа 4 флакона с Enbrel, 4 предварително напълнени спринцовки, 4 игли, 4 адаптора за флакони и 8 спиртни тампона.

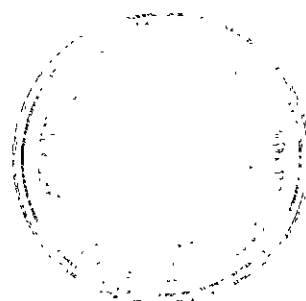
6.6 Инструкции за употреба, работа и унищожаване на отпадъците

Enbrel 25 mg се разтваря с 1 ml вода за инжекции. Enbrel не съдържа антибактериални консерванти, поради което разтворът, приготвен с вода за инжекции трябва да се приложи възможно най-бързо в рамките на 6 часа след разтварянето. Разтворът трябва да бъде прозрачен и безцветен, без бучки или частици. Във флакона може да има малко пяна – това е нормално. Не използвайте Enbrel, ако прахът не се разтвори в рамките на 10 минути. Използвайте веднага друг флакон.

Всяко неизползвано количество от продукта или отпадъчни материали трябва да се унищожат според местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В ЦЕНТРАЛНА И ИЗТОЧНА ЕВРОПА

Wyeth Lederle Pharma GmbH,
Storchengasse 1



A - 1150 Vienna, Austria

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР НА ПРОДУКТА

II-2664

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/УДЪЛЖАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕ
ЗА УПОТРЕБА**

Декември 2000

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Март 2006

