

UPUTSTVO ZA LEK

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

Pakovanje: ukupno 4 kom, bočica sa praškom i napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem, 4 x 1 mL

Proizvođač: **WYETH PHARMACEUTICALS**

Adresa: **New Lane, Havant, Velika Britanija**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD**

Adresa: **Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd**

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

INN: etanercept

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Vaš lekar će Vam dati Karticu upozorenja za pacijenta, koja sadrži važne bezbednosne informacije o kojima morate biti obavešteni pre i za vreme lečenja lekom Enbrel.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama ili detetu o kojem se starate i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi ili dete o kojem se starate.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Enbrel i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Enbrel
3. Kako se upotrebljava lek Enbrel
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Enbrel
6. Dodatne informacije
7. Uputstvo za pripremu i primenu Enbrel injekcija

1. ŠTA JE LEK ENBREL I ČEMU JE NAMENJEN

Enbrel je lek proizveden od dva humana proteina. Deluje tako što blokira aktivnost određenog proteina u organizmu koji izaziva zapaljenski proces (upalu). Enbrel deluje tako što smanjuje upalu povezanu sa određenim oboljenjima.

Kod odraslih osoba (uzrasta 18 godina i starijih), Enbrel se koristi za lečenje umerenog do teškog oblika **reumatoidnog artritisa**, **psorijaznog artritisa**, teškog **aksijalnog spondiloartritisa** uključujući **ankilozirajući spondilitis** i umerenog do teškog oblika **psorijaze** – u svakom od tih slučajeva, obično kada se ustaljenim načinima lečenja ne postignu željeni rezultati ili kada nisu prikladni za Vas.

Za lečenje reumatoidnog artritisa, Enbrel se obično primenjuje u kombinaciji sa metotreksatom, ali se može koristiti i sam, ukoliko lečenje metotreksatom nije prikladno za Vas. Bilo da se primenjuje sam ili u kombinaciji sa metotreksatom, Enbrel može da uspori oštećenje na Vašim zglobovima uzrokovano reumatoidnim artritisom i poveća sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

Kod pacijenata kod kojih je psorijaznim artritisom zahvaćeno više zglobova, primena leka Enbrel povećava sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Kod pacijenata sa više simetrično bolnih ili otečenih zglobova (npr. ruke, šake i stopala) primena leka Enbrel može usporiti nastanak strukturnih oštećenja uzrokovanih bolešću.

Enbrel se takođe propisuje za lečenje sledećih bolesti kod dece i adolescenata:

- Za sledeće vrste juvenilnog idiopatskog artritisa kada lečenje metotreksatom ne pokazuje dovoljno dobar odgovor ili kada nije odgovarajuće:
 - Poliartritis (sa pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i prošireni oligoartritis kod pacijenata starijih od 2 godine
 - Psorijazni artritis kod pacijenata starijih od 12 godina.
- Za artritis povezan sa entezitisom kod pacijenata starijih od 12 godina, kada druga široko korišćena terapija ne pokazuje dovoljno dobar odgovor ili kada nije odgovarajuća.
- Teška psorijaza kod pacijenata starijih od 6 godina koji nisu imali odgovarajući odgovor (ili ne mogu da primaju) na fototerapije ili druge sistemske terapije.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK ENBREL

Lek Enbrel ne smete koristiti:

- Ukoliko ste Vi ili dete o kome se starate, alergični na etanercept ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Enbrel (navedenih u odeljku 6). Ako se kod Vas ili kod deteta jave alergijske reakcije kao što su osećaj stezanja u grudima, zviždanje u grudima, vrtoglavica ili osip, treba prekinuti sa primenom leka Enbrel i odmah se obratiti lekaru.
- Ukoliko je Vama ili detetu utvrđena ili postoji rizik za razvoj ozbiljne infekcije krvi koja se naziva sepsa. Ukoliko niste sigurni, obratite se Vašem lekaru.
- Ukoliko Vi ili dete imate bilo kakvu infekciju. Ukoliko niste sigurni, molimo Vas obratite se Vašem lekaru.

Kada uzimate lek Enbrel, posebno vodite računa:

- **Alergijske reakcije** - Ukoliko se kod Vas ili kod deteta razviju alergijske reakcije kao što su osećaj stezanja u grudima, zviždanje u grudima, vrtoglavica ili osip, ne smete nastaviti sa primenom leka Enbrel i odmah se treba obratiti Vašem lekaru
- **Infekcije/operacija** - Ukoliko je kod Vas ili deteta došlo do razvoja nove infekcije ili postoji potreba za većim hirurškim zahvatom, lekar može da zatraži da nadgleda lečenje lekom Enbrel.
- **Infekcije/dijabetes** - Obavestite Vašeg lekara ukoliko Vi ili dete bolujete od infekcija koje se ponavljaju, dijabetesa ili drugih stanja koja povećavaju rizik nastanka infekcija.
- **Infekcije/nadgledanje** - Obavestite Vašeg lekara ukoliko ste skorije putovali izvan Evrope. Ukoliko Vi ili dete imate simptome infekcije kao što su groznica, jeza ili kašalj, odmah obavestite lekara. Lekar može odlučiti da nastavi da Vas, ili dete, nadgleda na prisustvo infekcija i nakon prestanka lečenja lekom Enbrel.
- **Tuberkuloza** - Pošto su prijavljeni slučajevi nastanka tuberkuloze kod pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel, Vaš lekar će Vas ispitati na znakove i simptome tuberkuloze pre početka lečenja lekom Enbrel. Ovo može uključiti temeljno ispitivanje istorije bolesti, rendgensko snimanje grudnog koša i tuberkulinski test. Sprovođenje ovih ispitivanja treba da se upišu u Karticu upozorenja za pacijenta. Veoma je važno da obavestite Vašeg lekara ukoliko ste Vi ili dete bolovali od tuberkuloze, ili ste bili u bliskom kontaktu sa osobom koja boluje od tuberkuloze. Ukoliko se simptomi tuberkuloze (kao što su uporni kašalj, gubitak telesne mase, gubitak energije, blaga groznica), ili bilo koje druge infekcije jave za vreme ili nakon lečenja, odmah obavestite Vašeg lekara.
- **Hepatitis B** - Obavestite Vašeg lekara ako Vi ili dete imate, ili ste ikada imali hepatitis B. Vaš lekar bi trebalo da Vas ili dete testira na prisustvo infekcije hepatitisom B pre početka lečenja lekom Enbrel. Lečenje lekom Enbrel može dovesti do reaktivacije hepatitisa B kod pacijenata koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B. Ako se ovo dogodi, trebalo bi da prestanete da koristite lek Enbrel.
- **Hepatitis C** - Obavestite Vašeg lekara ukoliko Vi ili dete imate hepatitis C. Vaš lekar će možda želeti da nadgleda lečenje lekom Enbrel u slučaju da se infekcija pogorša.
- **Poremećaji krvne slike** - Odmah se obratite lekaru za savet ukoliko kod Vas ili deteta primetite znake ili simptome kao što su uporna groznica, bol u grlu, pojava modrica, krvarenje ili bledilo. Ovi simptomi mogu ukazati na moguće prisustvo poremećaja krvi koje može biti opasno po život, a koje može da zahteva prekid primene leka Enbrel.
- **Poremećaj nervnog sistema i čula vida** - Obratite se Vašem lekaru ukoliko ste Vi ili dete oboleli od multiple skleroze, optičkog neuritisa (zapaljenja očnog nerva) ili *myelitis transverse* (zapaljenje kičmene moždine). Vaš Lekar će proceniti da li je Enbrel odgovarajuća terapija.
- **Kongestivna srčana insuficijencija** - Obavestite Vašeg lekara ukoliko je kod Vas ili kod deteta utvrđena kongestivna srčana insuficijencija, jer u tom slučaju lek Enbrel treba primenjivati sa oprezom.
- **Karcinom** - Obavestite Vašeg lekara ukoliko imate ili ste ikada imali limfom (tip karcinoma krvi) ili bilo koji drugi karcinom pre nego što primite lek Enbrel.
Pacijenti sa teškim reumatoidnim artritismom, koji duže vreme boluju, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od proseka.
Deca i odrasli koji primaju Enbrel mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili druge vrste karcinoma. Kod određenog broja dece i adolescenata koji su primali lek Enbrel ili druge lekove, koji deluju na isti način kao Enbrel, razvili su se karcinomi, uključujući neuobičajene vrste, koji ponekad imaju smrtni ishod.
Kod nekih pacijenata koji su primali lek Enbrel razvili su se karcinomi kože. Obavestite Vašeg lekara ukoliko se kod Vas ili deteta pojave bilo kakve promene u izgledu kože ili se pojave bilo kakve izrasline na koži.

- **Ovčije boginje** - Obavestite Vašeg lekara ukoliko ste Vi ili dete tokom primene leka Enbrel izloženi ovčijim boginjama. Vaš lekar će odrediti da li je potrebno preduzeti preventivno lečenje ovčijih boginja. **Alkoholizam** - Enbrel ne treba upotrebljavati za lečenje hepatitisa povezanog sa preteranom konzumacijom alkohola. Obavestite Vašeg lekara ukoliko ste Vi ili dete o kome se starate bili zavisni od alkohola.
- **Wegener-ova granulomatoza** - Enbrel se ne preporučuje za lečenje retkog zapaljenskog oboljenja, Wegener-ove granulomatoze. Ukoliko Vi ili dete o kome se starate, bolujete od Wegener-ove granulomatoze, obratite se Vašem lekaru.
- **Antidijabetički lekovi** - Obavestite Vašeg lekara ukoliko Vi ili dete bolujete od dijabetesa ili uzimate lekove za lečenje dijabetesa. Vaš lekar može odlučiti da Vama ili detetu smanji dozu antidijabetičkih lekova za vreme lečenja lekom Enbrel.

Deca i adolescenti

- **Vakcinacija** - Ukoliko je moguće, kod deteta treba obaviti obaveznu vakcinaciju pre početka primene leka Enbrel. Neke vakcine, kao što je oralna polio vakcina, ne treba davati uporedo sa lekom Enbrel. Molimo Vas posavetujte se sa Vašim lekarom pre nego što Vi ili dete primite bilo koju vakcinu.
- **Inflamatorna (zapaljenska) bolest creva** - Prijavljeni su slučajevi inflamatorne bolesti creva kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA) lečenim lekom Enbrel. Obratite se lekaru ukoliko dete dobije bilo kakve grčeve i bolove u truhu, proliv, gubitak telesne mase ili krv u stolici.

Uobičajeno, Enbrel ne bi trebalo koristiti kod dece mlađe od 2 godine sa poliartritisom ili proširenim oligoartritisom, ili kod dece sa artritismom povezanim sa entezitisom ili psorijaznim artritismom mlađe od 12 godina, ili kod dece sa psorijazom mlađe od 6 godina.

Primena drugih lekova

Obavestite lekara ili farmaceuta ukoliko Vi ili dete uzimate, ako ste nedavno uzimali ili ćete uzimati neki drugi lek (uključujući anakinru, abatacept ili sulfasalazin), kao i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta. Vi ili dete ne treba da primete lek Enbrel ukoliko upotrebljavate lekove koji sadrže aktivne supstance anakinra ili abatacept.

Primena leka Enbrel u periodu trudnoće i dojenja

Upotreba leka Enbrel tokom trudnoće se ne preporučuje. Obratite se Vašem lekaru u slučaju da zatrudnite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate da imate bebu.

Ako primete lek Enbrel tokom trudnoće, Vaša beba može imati veći rizik od dobijanja infekcija. Dodatno, u jednom ispitivanju je zabeleženo više urođenih mana kada je majka primila Enbrel u trudnoći, u poređenju sa majkama koje nisu primile Enbrel ili druge slične lekove (TNF antagoniste), ali nije zabeleženo o kom tipu urođenih mana se tačno radi. Pre nego što beba primi bilo koju vakcinu, važno je da upozorite pedijatra, kao i ostale zdravstvene radnike o upotrebi leka Enbrel tokom trudnoće (za više informacija pogledajte odeljak 2 „Vakcinacija“).

Tokom primene leka Enbrel majka ne treba da doji, jer Enbrel prelazi u majčino mleko kod ljudi.

Uticao leka Enbrel na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Ne očekuje se da će primena leka Enbrel uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK ENBREL

Lek Enbrel primenjujte uvek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sasvim sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Ukoliko mislite da je delovanje leka Enbrel prejako ili preslabo, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Doziranje kod odraslih pacijenata (starijih od 18 godina)

Reumatoidni artritis, psorijazni artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozirajući spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno, koja se daje kao potkožna injekcija. Međutim, Vaš lekar može odrediti i drugačiju učestalost primene leka Enbrel.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

Alternativno, 50 mg može biti primenjeno dva puta nedeljno tokom najduže 12 nedelja, a nakon toga 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

Vaš lekar će odlučiti koliko dugo treba da primete lek Enbrel, kao i da li je potrebno ponoviti lečenje u zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju. Ukoliko primena leka Enbrel nije dovela do poboljšanja nakon 12 nedelja, lekar Vam može reći da prestanete da uzimate ovaj lek.

Upotreba kod dece i adolescenata

Odgovarajuće doze i učestalost doziranja za decu ili adolescente zavise od telesne mase i bolesti. Vaš lekar će Vam dati detaljno uputstvo za pripremu i odmeravanje potrebne doze.

Za poliartritis ili prošireni oligoartritis kod pacijenata starijih od 2 godine, ili za artritis povezan sa entezitisom ili psorijazni artritis kod pacijenata starijih od 12 godina, uobičajena doza je 0,4 mg leka Enbrel po kg telesne mase (do maksimalno 25 mg), primenjena 2 puta nedeljno, ili 0,8 mg leka Enbrel po kg telesne mase (do maksimalno 50 mg) primenjena jednom nedeljno.

Kod pacijenata starijih od 6 godina sa psorijazom, uobičajena doza je 0,8 mg leka Enbrel po kg telesne mase (najviše 50 mg) i treba je primeniti jednom nedeljno. Ukoliko Enbrel ne dovede do poboljšanja stanja deteta nakon 12 nedelja, lekar Vam može reći da prestanete da primenjujete ovaj lek.

Način primene

Enbrel se primenjuje kao potkožna injekcija (supkutana primena).

Enbrel se primenjuje nezavisno od unosa hrane ili pića.

Pre primene, prašak mora da se rastvori. **Detaljno uputstvo o postupku pripreme i primene Enbrel injekcija dato je u odeljku 7: „Uputstvo za pripremu i primenu Enbrel injekcije“.** Enbrel rastvor ne sme da se meša sa drugim lekovima.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i pisanje dana u nedelji kada treba da primite lek Enbrel.

Ako ste uzeli više leka Enbrel nego što je trebalo

Ukoliko ste primenili veću dozu leka Enbrel nego što bi trebalo (bilo da ste primenili veću pojedinačnu dozu ili povećali učestalost primene), odmah se obratite lekaru ili farmaceutu. Uvek sa sobom ponesite spoljašnju kutiju leka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Enbrel

Ako ste zaboravili da primite dozu leka, treba da je primenite što je pre moguće, osim u slučaju da sledeću dozu leka treba da primenite sledećeg dana po rasporedu primanja; u tom slučaju treba da preskočite propuštenu dozu. Zatim nastavite da primenjujete lek prema uobičajenom rasporedu. Ukoliko niste primili dozu leka sve do dana kada treba da primite sledeću dozu, ne uzimajte duplu dozu (dve doze istog dana) da nadomestite to što ste propustili da uzmete lek.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Enbrel

Vaši simptomi se mogu ponovo javiti nakon prekida terapije.

Ukoliko imate bilo kakvih pitanja u vezi primene ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lekovi, i lek Enbrel može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih pacijenata.

Alergijske reakcije

Ukoliko primetite neki od sledećih znakova, treba da prekinete sa primenom leka Enbrel. Odmah obavestite svog lekara ili potražite najbližu službu hitne pomoći.

- Teškoće prilikom gutanja ili disanja.
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osećaj nervoze ili uznemirenosti, osećaj pulsiranja, iznenadno crvenilo kože i/ili osećaj toplote.
- Izražen osip, svrab ili koprivnjača (crvene ili blede uzdignute promene na koži koje često svrbe).

Ozbiljne alergijske reakcije su retke. Međutim, svaki od gore navedenih simptoma može ukazivati na alergijsku reakciju na Enbrel, pa treba potražiti hitnu medicinsku pomoć.

Ozbiljne neželjene reakcije

Ukoliko primetite neki od sledećih znakova, možda će Vama ili detetu biti potrebna hitna medicinska pomoć.

- Znaci **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, skraćanjem daha, jezum, slabošću ili toplim, crvenim, osetljivim i bolnim delovima na koži ili zglobovima.
- Znaci **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, modrice ili bledilo.
- Znaci **nervnih poremećaja**, kao što su utrnulost ili osećaj mravinjanja, promene vida, bol u oku ili iznenadna slabost ruke ili noge.
- Znaci pogoršanja **srčane insuficijencije**, kao što su premor ili skraćeni dah prilikom fizičke aktivnosti, oticanje zglobova, osećaj punoće **u vratu ili trbuhu**, kašalj i skraćenje daha tokom noći, plava prebojenost noktiju ili usana.
- Znaci **karcinoma**: Karcinomi mogu pogoditi bilo koji deo tela, uključujući kožu i krv, a mogući znaci će zavisi od tipa i lokacije karcinoma. Ovi znaci mogu uključivati gubitak telesne mase, groznicu, oticanje (sa ili bez bola), uporan kašalj, prisustvo čvorića ili izraslina na koži.
- Znaci **autoimunih reakcija** (gde se stvaraju antitela koja mogu ugroziti normalna tkiva u organizmu) kao što su bol, svrab, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osećanje ili vid.
- Znaci lupusa ili sindroma sličnog lupusu, kao što su oscilacije u telesnoj masi, uporan osip, groznica, bolovi u zglobovima ili mišićima ili premor.
- Znaci **upale krvnih sudova**, kao što su bol, groznica, crvenilo ili toplina na koži ili svrab.

Navedena neželjena dejstva javljaju se retko ili povremeno, ali su veoma ozbiljna (neka od njih retko mogu biti smrtonosna). Ukoliko se jave neki od navedenih znakova, odmah se obratite lekaru ili najbližoj službi hitne pomoći.

Poznata neželjena dejstva leka Enbrel su uključena u sledećim grupama po opadajućoj učestalosti:

- **Veoma česta** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):
infekcije (uključujući prehlade, sinuzitis, bronhitis, infekcije urinarnog trakta i kožne infekcije); reakcije na mestu primene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, crvenilo, svrab, bol i oticanje). Reakcije na mestu primene injekcije (ove reakcije se ne javljaju tako često nakon prvog meseca lečenja). Kod nekih pacijenata pojavila se reakcija na mestu prethodne primene injekcije.
- **Česta** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):
alergijske reakcije; groznica; svrab; nastanak antitela na tkiva organizma (formiranje autoantitela).
- **Povremena** (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):
ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, duboke infekcije kože, infekcije zglobova, infekcije krvi i infekcije na različitim mestima); mali broj krvnih pločica (trombocita) u krvi; karcinom kože (isključujući melanom); lokalizovano oticanje kože (angioedem); koprivnjača (crvene ili blede uzdignute promene na koži koje često svrbe); upala oka, psorijaza (nove pojave ili pogoršanje); osip; upala pluća ili stvaranje ožiljaka u plućima, zapaljenje krvnih sudova koje zahvata više organa.
- **Retka** (mogu da se javie kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):
ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizovano oticanje kože i šištanje u grudima); limfom (tip karcinoma krvi); melanom (tip karcinoma kože), istovremeno smanjenje broja trombocita, crvenih krvnih zrnaca i belih krvnih zrnaca; poremećaji nervnog sistema (sa teškom mišićnom slabošću i znacima i simptomima kao kod multiple skleroze, zapaljenja ocnog nerva ili kičmene moždine);

tuberkuloza; pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije; napadi (konvulzije); lupus ili sindrom sličan lupusu (simptomi mogu uključivati uporan osip, groznicu, bol u zglobovima i umor); smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca; smanjenje broja belih krvnih zrnaca; smanjenje broja neutrofila (vrsta belih krvnih zrnaca); povećane vrednosti enzima jetre; osip na koži koji može dovesti do teške pojave mehurova i izazvati ljuštenje kože; zapaljenje jetre izazvano sopstvenim imunim sistemom organizma (autoimuni hepatitis); imunološki poremećaj koji može uticati na pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza).

- **Veoma retka** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):
insuficijencija funkcije koštane srži koja proizvodi ključne krvne ćelije.
- **Nepoznata** (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka):
leukemija (karcinom koji zahvata krv i koštanu srž); karcinom Merkelovih ćelija (vrsta karcinoma kože); obimna aktivacija belih krvnih zrnaca koja je povezana sa upalom (makrofagni aktivacioni sindrom); ponovno javljanje hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja zvanog dermatomiozitis (upala i slabost mišića, udružena sa kožnim osipom).

Neželjena dejstva kod dece i adolescenata

Neželjena dejstva i njihova učestalost opažena kod dece i adolescenata slična su onima opisanim iznad.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navдена u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK ENBREL

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Rok upotrebe

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

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

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

Nemojte koristiti lek posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje

Način čuvanja pre prvog otvaranja:

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

Enbrel se može čuvati jednokratno na temperaturama do 25 °C, najduže 4 nedelje; posle čega se ne sme ponovo vratiti u frižider. Enbrel bi trebalo odbaciti ako se ne iskoristi u roku od 4 nedelje nakon što je izvađen iz frižidera. Preporučuje se da se zabeleži datum kada je Enbrel izvađen iz frižidera i datum posle kojeg bi Enbrel trebalo odbaciti (ne više od 4 nedelje nakon vađenja iz frižidera).

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak Rok upotrebe. Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljen lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Enbrel

Aktivna supstanca leka Enbrel je etanercept. Jedna bočica leka Enbrel sadrži 25 mg etanercepta.

Pomoćne supstance:

Prašak: manitol (E421), saharoza i trometamol.

Rastvarač: voda za injekcije.

Kako izgleda lek Enbrel i sadržaj pakovanja

Izgled praška: liofilizat bele boje.

Izgled rastvarača: bistar, bezbojan rastvor bez mehaničkih onečišćenja.

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

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

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

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet: PREDSTAVNIŠTVO PFIZER H.C.P. CORPORATION, BEOGRAD, Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač: WYETH PHARMACEUTICALS, New Lane, Havant, Velika Britanija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2016.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-03264-15-001 od 14.06.2016.

7. Uputstvo za pripremu i primenu Enbrel injekcije

Ovaj odeljak sadrži sledeće delove:

- a. Uvod
- b. Priprema za davanje injekcije
- c. Priprema jedne doze leka Enbrel za injekciju
- d. Dodavanje rastvarača
- e. Izvlačenje Enbrel rastvora iz bočice
- f. Postavljanje igle na injekcioni špric
- g. Izbor mesta za primenu injekcije
- h. Priprema mesta za primenu injekcije i primena Enbrel injekcije
- i. Odlaganje upotrebljenog pribora

a. Uvod

Sledeće instrukcije objašnjavaju kako da pripremite i primenite lek Enbrel. Molimo da pažljivo pročitate instrukcije i da ih se pridržavate korak po korak. Vaš lekar ili medicinska sestra će vam pokazati tehniku davanja injekcije samom sebi ili detetu. Ne pokušavajte da date injekciju ukoliko niste u potpunosti razumeli postupak pripreme i davanja injekcije.

Ovu injekciju ne treba mešati ni sa jednim drugim lekom.

b. Priprema za davanje injekcije

- Temeljno operite ruke.
- Pripremite čistu, dobro osvetljenu ravnu podlogu.
Jedan set za davanje jedne doze mora da sadrži dole navedene komponente. (Ukoliko nemate sve što je navedeno, ne započinjite davanje injekcije i obratite se Vašem farmaceutu). **Ne upotrebljavajte** neki drugi špric.

1 Enbrel bočica

1 napunjen injekcioni špric sa vodom za injekcije

1 igla za injekciju

1 adapter za bočicu

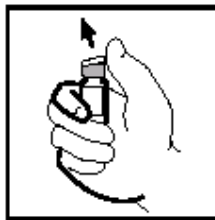
2 alkoholna tupfera

- Proverite rok upotrebe označen na nalepnici bočice i na nalepnici napunjenog injekcionog šprica. Ne koristiti ih po isteku označenog meseca i godine.

c. Priprema jedne doze leka Enbrel za injekciju

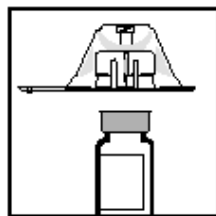
- Otvorite sadržaj jednog seta za davanje.
- Skinite plastičnu kapicu sa Enbrel bočice (videti sliku 1). **NE SME** se skidati sivi gumeni čep ili aluminijumski prsten obmotan oko vrha bočice.

Slika 1

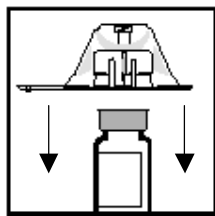


- Upotrebite nov alkoholni tupfer da njime očistite sivi gumeni čep na Enbrel bočici. Nakon čišćenja, čep ne sme da se dodiruje rukama niti bilo kojom površinom.
- Bočicu stavite uspravno na čistu, ravnu podlogu.
- Uklonite papirnu podlogu sa ambalaže adaptera bočice.
- Dok je još u plastičnom omotu, postavite adapter iznad Enbrel bočice tako da iglica adaptera stoji tačno iznad uzdignutog kruga na vrhu čepa (videti sliku 2).
- Jednom rukom čvrsto držite bočicu na ravnoj površini. Drugom rukom **SNAŽNO PRITISNITE** pakovanje sa adapterom dok ne osetite da je iglica adaptera prošla kroz čep bočice. **TREBA DA OSETITE I ČUJETE DA JE ADAPTER ČVRSTO PRIKAČEN ZA BOČICU** (videti sliku 3). Adapter **NE POSTAVLJATI** pod uglom (videti sliku 4). Veoma je bitno da iglica adaptera u potpunosti prođe kroz čep bočice.

Slika 2

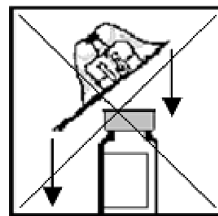


Slika 3



ISPRAVNO

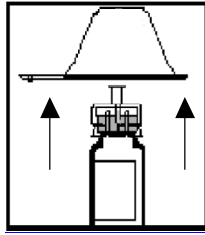
Slika 4



POGREŠNO

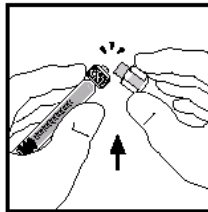
- Dok držite bočicu jednom rukom, uklonite plastični deo ambalaže sa adaptera bočice (videti sliku 5).

Slika 5



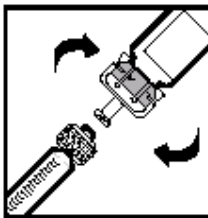
- Skinite zaštitni poklopac sa šprica tako što ćete polomiti belu kapicu po perforaciji. Postupak je sledeći: jednom rukom drži se beli kružni deo kapice dok se drugom rukom čvrsto uhvati drugi kraj bele kapice i uvrće se dole – gore dok se ne polomi (videti sliku 6). **Ne skidati beli kružni deo koji se nalazi na injektionom špricu.**

Slika 6



- Ne koristite špic ukoliko je ova perforacija prethodno bila pokidana. Počnite ispočetka sa drugim setom.
- Ubacite vrh šprica u otvor adaptera držeći špic za telo (nikako za beli kružni deo) jednom rukom i adapter za bočicu (ne bočicu) drugom rukom i okrećite ga u smeru kazaljke na satu dok se potpuno ne zavrne (videti sliku 7).

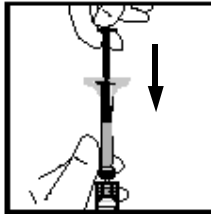
Slika 7



d. Dodavanje rastvarača

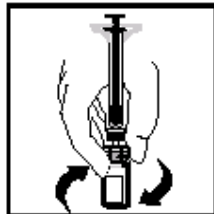
- Držeći bočicu uspravno na ravnoj podlozi, VEOMA POLAKO pritiskajte klip šprica sve dok se sav rastvarač iz šprica ne istisne u bočicu. Tako će se smanjiti stvaranje pene (puno mehurića) (videti sliku 8).
- Kada je sav rastvarač dodat Enbrel prašku, klip se može sam pomerati naviše; ovo nije ništa neobično i dešava se usled pritiska vazduha.

Slika 8



- Sa još uvek prikačenim špricom, lagano okrećite bočicu u krug nekoliko minuta kako bi se prašak rastvorio (videti sliku 9). Bočica **NE SME** da se mućka. Treba sačekati dok se sav prašak ne rastvori (posupak obično traje manje od 10 minuta). Rastvor treba da je čist i bezbojan, bez prisustva gromuljica, komadića ili vidljivih čestica. Malo bele pene može da ostane na bočici – to je normalno. Enbrel **NE SME** da se koristi ukoliko se u roku od 10 minuta sav prašak u bočici ne rastvori. U tom slučaju treba ponoviti postupak sa novim setom.

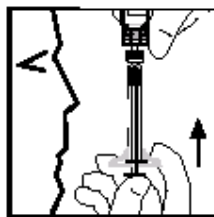
Slika 9



e. Izvlačenje Enbrel rastvora iz bočice

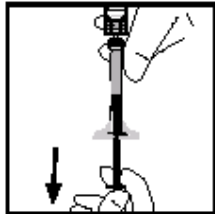
- Sa još uvek prikačenim špricom za bočicu i adapter za bočicu, podignite bočicu do visine očiju i okrenite naopačke. Gurnite klip šprica do kraja (videti sliku 10).

Slika 10



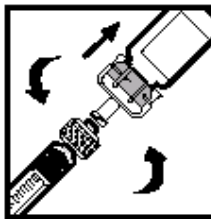
- Lagano povlačite klip šprica nadole kako bi se pripremljeni rastvor izvukao u špic (videti sliku 11). Za odrasle pacijente treba izvući ceo volumen. Za decu izvucite samo onoliko rastvora koliko je lekar Vašeg deteta preporučio. Nakon izvlačenja Enbrel rastvora iz bočice, može se desiti da u špricu bude malo vazduha, što nije zabrinjavajuće, jer će se taj vazduh kasnije izbaciti.

Slika 11



- Držeći bočicu naopačke, odvrnite špric od adaptera bočice okrećući ga u smeru suprotnom od kazaljke sata (videti sliku 12).

Slika 12



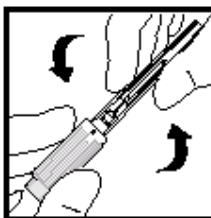
- Spustite napunjeni injekcioni špric na čistu, ravnu podlogu. Vodite računa da vrh šprica ne dodirne ništa i da ne pritisnete slučajno klip šprica.

(Napomena: Nakon što ste završili ceo postupak, mala količina tečnosti može da preostane u bočici. To je normalno.)

f. Postavljanje igle na injekcioni špric

- Igla se nalazi u plastičnoj ambalaži kako bi zadržala sterilnost.
- Da biste uklonili plastičnu ambalažu, držite kratak, široki deo ambalaže jednom rukom. Drugom rukom uhvatite duži deo ambalaže.
- Da bi se spoj slomio, treba duži kraj uvrtnuti dole – gore dok se ne polomi (videti sliku 13).

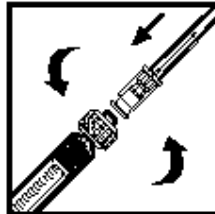
Slika 13



- Kad se polomi spoj, odstranite kraći, širi deo plastične ambalaže.
- Igla će ostati u dužem delu svoje ambalaže.
- Držeći iglu u ambalaži jednom rukom, drugom podignite špric i postavite vrh šprica u otvor igle.
- Postavite iglu na špric tako što ćete potpuno zavrnuti špric u smeru kazaljke na satu (videti sliku 14).

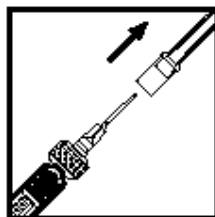
Slika 14

Broj rešenja: 515-01-03264-15-001 od 14.06.2016. za lek Enbrel[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 4 x (25mg) i 4 x 1mL rastvarača



- Skinite plastičnu ambalažu sa igle i vodite računa da ne dodirujete vrh igle ili da iglom ne dodirujete bilo koju površinu (videti sliku 15). Vodite računa da ne iskrivite iglu ili da uvrnete poklopac igle za vreme skidanja da bi ste izbegli oštećenje igle.

Slika 15



- Držeći špric uspravno, lagano pritiskajte klip šprica dok ne istisnete sve mehuriće vazduha (videti sliku 16).

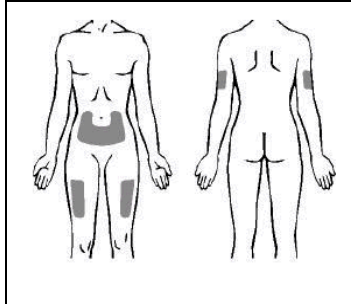
Slika 16



g. Izbor mesta za primenu injekcije

- Enbrel se primenjuje u tri preporučena mesta: (1) u prednji deo butina; (2) u stomak, osim u krugu od oko 5 centimetara oko pupka; i (3) u zadnji deo nadlaktice (videti sliku 17). Ukoliko sami primenjujete injekciju, ne treba da je dajete u zadnji deo nadlaktice.

Slika 17

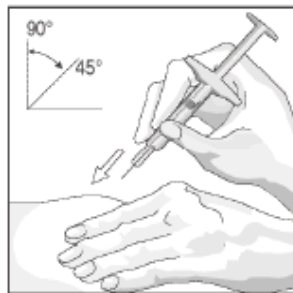


- Svaku sledeću injekciju treba dati na drugo mesto i najmanje 3 cm dalje od prethodne. **NE DAVATI** injekcije u mesta na koži koja su osetljiva, tvrda, sa modricom ili crvenilom. Izbegavati primenu na mestima gde je koža oštećena (ogrebotine ili ožiljci). (Korisno je beležiti u neku svesku mesta gde su date prethodne injekcije).
- Ukoliko Vi, ili dete, bolujete od psorijaze, treba da se trudite da injekciju ne ubrizgate direktno u uzdignute, zadebljane, crvene ili ljuspaste promene na koži uzrokovane psorijazom („psorijazne kožne lezije“).

h. Priprema mesta za primenu injekcije i primena Enbrel injekcije

- Alkoholnim tupferom obrišite kružnim pokretima mesto gde ćete dati injekciju. Više **NE DODIRUJTE** obrisano mesto pre primene injekcije.
- Jednom rukom nežno uštinite očišćeni deo kože kada se osuši i držite ga čvrsto. Drugom rukom držite špric kao olovku.
- Brzim, kratkim pokretom zabodite iglu do kraja u kožu pod uglom između 45° i 90° (videti sliku 18). Kada steknete iskustvo, naćićete ugao pod kojim dajete injekciju koji Vama ili detetu najviše odgovara. Treba da budete pažljivi da ne zabodete injekciju previše sporo ili sa previše snage.

Slika 18



- Kada se kompletna igla nalazi u koži, pustite deo kože koju držite. Slobodnom rukom, držite špric blizu podnožja da bi ste ga učvrstili. Tada **lagano** potisnite klip šprica da bi ste ubrizgali kompletan rastvor ujednačenom brzinom (videti sliku 19).

Slika 19



- Kada se špic isprazni, izvucite iglu iz kože vodeći računa da zadržite isti ugao pod kojim ste je zaboli.
- Mesto injekcije pritisnite vaticom narednih desetak sekundi. Može se javiti manje krvarenje. Nikako **NE trljajte** mesto injekcije. Ukoliko je potrebno, može se staviti flaster.

i. Odlaganje upotrebljenog pribora

- Špic i igle ne smete **NIKADA** koristiti ponovo. Lekar, medicinska sestra ili farmaceut će vam objasniti kako da bacite upotrebljen špic i igle.

Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu koji su upućeni u primenu leka Enbrel.

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima

Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Enbrel, u kombinaciji sa metotreksatom, je indikovano za terapiju umerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih kada nema adekvatnog odgovora na antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti (eng. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat (osim ako je kontraindikovano).

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

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

Primena leka Enbrel, samog ili u kombinaciji sa metotreksatom, pokazala je usporenu progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimcima, kao i poboljšanje fizičke funkcije.

Juvenilni idiopatski artritis

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

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

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

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

Psorijazni artritis

Terapija aktivnog i progresivnog psorijaznog artritisa kod odraslih kod kojih postoji neadekvatan odgovor na antireumatske lekove koji menjaju tok bolesti (DMARD). Pokazano je da primena leka Enbrel dovodi do poboljšanja fizičke funkcije kod pacijenata sa psorijaznim artritisom i smanjenja progresije perifernog oštećenja zglobova, određeno rendgenskim snimcima, kod pacijenata sa poliartrikalnim simetričnim podvrstama bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozirajući spondilitis (AS)

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

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

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

Plak psorijaza

Terapija umerene do teške plak psorijaze kod odraslih koji nisu pokazali odgovor, kod kojih su kontraindikovani ili kod kojih se razvila netolerancija na drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svetlost (eng. *psoralen and ultraviolet-A light*, PUVA) (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijska plak psorijaza

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

Doziranje i način primene

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

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

Broj rešenja: 515-01-03264-15-001 od 14.06.2016. za lek Enbrel[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 4 x (25mg) i 4 x 1mL rastvarača

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

Psorijazni artritis, ankilozirajući spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza

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

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

Plak psorijaza

Preporučena doza leka Enbrel je 25 mg primenjena dva puta nedeljno ili 50 mg primenjena jednom nedeljno. Alternativno, doza od 50 mg data dva puta nedeljno može se primenjivati najduže do 12 nedelja, a zatim, ukoliko je neophodno, može se nastaviti sa dozom od 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno. Terapija lekom Enbrel traje dok se ne postigne remisija, najduže do 24 nedelje. Kod nekih odraslih pacijenata može se razmotriti nastavak terapije, po isteku 24 nedelje (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka). Kod pacijenata kod kojih nije primećen odgovor nakon 12. nedelje treba obustaviti terapiju. Ukoliko je indikovano ponovno lečenje lekom Enbrel, treba se pridržavati istih smernica u vezi sa dužinom trajanja terapije. Doza bi trebalo da bude 25 mg dva puta nedeljno ili 50 mg jednom nedeljno.

Posebne populacije

Poremećaj funkcije bubrega i jetre

Nije neophodno prilagođavanje doze.

Starije osobe (≥ 65 godina)

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

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

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

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

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

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

artritis.

Pedijatrijska plak psorijaza (uzrast 6 godina i stariji)

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

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

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

Način primene

Enbrel se primenjuje kao supkutana injekcija. Enbrel prašak za rastvor se mora rekonstituisati sa 1 mL rastvarača pre primene (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)).

Detaljan opis postupka pripreme i primene rekonstituisanog leka Enbrel u bočici dat je u Uputstvu za lek, u odeljku 7: „Uputstvo za pripremu i primenu Enbrel injekcije“.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Sepsa ili postojanje rizika za razvoj sepse.

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

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Infekcije

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

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

Pacijenti kod kojih se razvije nova infekcija tokom terapije lekom Enbrel treba da budu pod strogim nadzorom lekara. Ukoliko se kod pacijenta razviju ozbiljne infekcije, primenu leka Enbrel treba prekinuti. Bezbednost i efikasnost leka Enbrel kod pacijenata sa hroničnim infekcijama nije procenjivana. Lekari treba vrlo oprezno da razmotre upotrebu leka Enbrel kod pacijenata sa rekurentnim ili hroničnim infekcijama u anamnezi, kao i kod pacijenata sa stanjima koja povećavaju sklonost ka razvoju infekcija, kao što je uznapredovali ili slabo kontrolisani dijabetes.

Tuberkuloza

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

Pre početka terapije lekom Enbrel, kod svih pacijenata se mora proceniti postojanje aktivne i neaktivne („latentne“) tuberkuloze. Ova procena treba da uključi detaljno ispitivanje anamneze tuberkuloze ili mogući prethodni kontakt sa tuberkulozom i prethodnu i/ili sadašnju imunosupresivnu terapiju. Odgovarajuća ispitivanja, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen grudnog koša, treba uraditi kod svih pacijenata (mogu se primeniti lokalne preporuke). Preporučuje se da se u Karticu upozorenja za pacijenta uvrste sprovođenja navedenih testova. Lekare treba podsetiti na rizik od lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, naročito kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunokompromitovani.

Ukoliko je dijagnostikovana aktivna tuberkuloza, terapija lekom Enbrel se ne sme započeti. Ukoliko je dijagnostikovana neaktivna („latentna“) tuberkuloza, mora se započeti terapija latentne tuberkuloze antituberkuloticima pre uvođenja leka Enbrel, u skladu sa lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika terapije lekom Enbrel.

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

Reaktivacija hepatitisa B

Prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B kod pacijenata koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B (HBV) i koji su istovremeno primali TNF-antagoniste, uključujući Enbrel. Ovo uključuje izveštaje o reaktivaciji hepatitisa B kod pacijenata koju su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Pacijente treba testirati na HBV infekciju pre započinjanja terapije lekom Enbrel. Za pacijente kod kojih se jave pozitivni rezultati na prisustvo HBV infekcije, preporučuje se konsultovanje sa lekarom koji ima iskustva u lečenju hepatitisa B. Treba biti oprezan prilikom primene leka Enbrel kod pacijenata koji su prethodno bili inficirani virusom hepatitisa B. Ove pacijente treba nadgledati u pogledu znakova i simptoma aktivne HBV infekcije, tokom terapije i nekoliko nedelja nakon prekida terapije. Nisu dostupni odgovarajući podaci od pacijenata inficiranih virusom hepatitisa B lečenih antivirusnom terapijom udruženom sa TNF-antagonistima. Kod pacijenata kod kojih se razvije HBV infekcija, treba prekinuti terapiju lekom Enbrel i treba započeti efikasnu antivirusnu terapiju sa odgovarajućim suportivnim lečenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

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

Istovremena terapija sa anakinrom

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

Istovremena terapija sa abataceptom

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

Alergijske reakcije

Alergijske reakcije povezane sa primenom leka Enbrel su često prijavljivane. Alergijske reakcije uključuju angioedem i urtikariju, a javljaju se i ozbiljne reakcije. Ukoliko dođe do ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, terapiju lekom Enbrel treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće lečenje.

Imunosupresija

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

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

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

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni i hematopoetski maligniteti (isključujući karcinome kože)

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

U kontrolisanom delu kliničkih ispitivanja TNF-antagonista primećen je veći broj slučajeva limfoma u grupi pacijenata koji su primali TNF-antagoniste u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata. Međutim, pojava je bila retka, a i vreme praćenja pacijenata u placebo grupi je bilo kraće nego kod grupe koja je primala terapiju TNF-antagonistima. U postmarketinškom praćenju, prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima. Postoji povećan osnovni rizik nastanka limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, sa dugotrajnim, veoma aktivnim inflamatornim oboljenjem, koji otežava procenu rizika.

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

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

Karcinomi kože

Melanom i nemelanomski karcinom kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) su prijavljeni kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima, uključujući Enbrel. Postmarketinški slučajevi karcinoma Merkelovih ćelija su

prijavljeni sa veoma retkom učestalošću kod pacijenata lečenih lekom Enbrel. Periodični pregled kože se preporučuje za sve pacijente, naročite one koji imaju faktore rizika od nastanka karcinoma kože.

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

Vakcinacije

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

Formiranje autoantitela

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

Hematološke reakcije

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

Neurološki poremećaji

Kod pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel prijavljeni su retki slučajevi demijelinizujućih poremećaja CNS-a (videti odeljak Neželjena dejstva). Dodatno, prijavljeni su veoma retki slučajevi perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući *Guillain-Barré* sindrom, hroničnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motornu neuropatiju). Iako nisu sprovedene kliničke studije kojima bi se procenila primena leka Enbrel kod pacijenata obolelih od multiple skleroze, kliničke studije sa drugim TNF antagonistima kod pacijenata sa multiplom sklerozom pokazale su povećanje aktivnosti bolesti. Pažljiva procena odnosa korist/rizik, uključujući i procenu neurološkog statusa, preporučuje se u slučaju da se Enbrel propisuje pacijentima sa postojećom ili skoro utvrđenom demijelinizujućom bolešću, ili osobama kod kojih postoji povećan rizik za razvoj demijelinizujuće bolesti.

Kombinovana terapija

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

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

lečenje psorijaze.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

Kongestivna srčana insuficijencija

Lekari treba oprezno da primenjuju Enbrel kod pacijenata koji boluju od kongestivne srčane insuficijencije (eng. *congestive heart failure*, CHF). Bilo je postmarketinških izveštaja u kojima je kod pacijenata lečenih lekom Enbrel konstatovano pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, sa i bez prepoznatljivih precipitirajućih faktora. Dve velike kliničke studije koje su imale za cilj da procene primenu leka Enbrel u terapiji kongestivne srčane insuficijencije prekinute su ranije usled izostanka efikasnosti. Iako nisu završene, podaci iz jedne od ovih studija ukazuju na mogućnost pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije kod onih pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel.

Alkoholni hepatitis

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

Wegener-ova granulomatoza

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

Hipoglikemija kod pacijenata koji primaju terapiju za dijabetes

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

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

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

Pedijatrijska populacija

Vakcinacije

Preporučuje se da se pedijatrijskim pacijentima, ukoliko je moguće, pre započinjanja terapije lekom Enbrel izvrši kompletna potrebna imunizacija u skladu sa važećim smernicama o imunizaciji (pogledati deo iznad:

Vakcinacije).

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

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

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena terapija sa anakinrom

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

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

Istovremena terapija sa abataceptom

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

Istovremena terapija sa sulfasalazinom

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

Izostanak interakcija

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

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

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Žene u reproduktivnom periodu

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

Trudnoća

Broj rešenja: 515-01-03264-15-001 od 14.06.2016. za lek Enbrel[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 4 x (25mg) i 4 x 1mL rastvarača

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

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

Dojenje

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

Fertilitet

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

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

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

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

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

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća lista neželjenih reakcija zasnovana je na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kod odraslih, kao i na Broj rešenja: 515-01-03264-15-001 od 14.06.2016. za lek Enbrel[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 4 x (25mg) i 4 x 1mL rastvarača

postmarketinškom iskustvu.

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

Infekcije i infestacije:

Veoma česte:	infekcije (uključujući infekcije gornjeg dela respiratornog trakta, bronhitis, cistitis, kožne infekcije)*
Povremene:	ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, septički artritis, sepsu i parazitarne infekcije)*
Retke:	tuberkuloza, oportunističke infekcije (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i <i>Legionella</i>)*
Nepoznata učestalost:	<i>Listeria</i> , reaktivacija hepatitisa B

Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe):

Povremene:	ne-melanomski karcinom kože* (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
Retke:	limfom, melanom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
Nepoznata učestalost:	leukemija, karcinom Merkelovih ćelija (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:

Povremene:	trombocitopenija
Retke:	anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija*
Veoma retke:	aplastična anemija*

Imunološki poremećaji:

Česte:	alergijske reakcije (videti Poremećaje na nivou kože i potkožnog tkiva), formiranje autoantitela*
Povremene:	sistemska vaskulitis (uključujući vaskulitis sa pozitivnim antineutrofilnim citoplazmatskim antitelima)
Retke:	ozbiljne alergijske/anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza
Nepoznata učestalost:	makrofagni aktivacioni sindrom*, pogoršanje simptoma dermatomiozitisa

Poremećaji nervnog sistema:

Retke:	konvulzije događaji demijelinizacije CNS-a upućuju na multiplu sklerozu ili stanja lokalizovane demijelinizacije, kao što su neuritis očnog nerva i transverzni mijelitis (videti odeljak
--------	--

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

Veoma retke: događaji periferne demijelinizacije, uključujući *Guillain-Barré* sindrom, hroničnu inflamatornu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motornu neuropatiju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

Poremećaj na nivou oka:

Povremene: uveitis, skleritis

Kardiološki poremećaji:

Retke: pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Povremene: intersticijalna bolest pluća (uključujući pneumonitis i pulmonalnu fibrozu)*

Hepatobilijarni poremećaji:

Retke: povećane vrednosti enzima jetre, autoimuni hepatitis

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Česte: pruritus

Povremene: angioedem, urtikarija, osip, psorijaziformni osip, psorijaza (uključujući novi nastanak ili pogoršanje i pojavu pustula, najčešće na dlanovima i tabanima)

Retke: kožni vaskulitis (uključujući leukocitoklastični vaskulitis), *Stevens-Johnson-ov* sindrom, multiformni eritem

Veoma retke: toksična epidermalna nekroliza

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

Retke: subakutni kožni eritemski lupus, diskoidni eritemski lupus, sindrom sličan lupusu

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Veoma česte: reakcije na mestu primene injekcije (uključujući krvarenje, modrice, eritem, svrab, bol, oticanje)*

Česte: groznica

* videti dole navedeni odeljak Opis izabranih neželjenih reakcija.

Opis izabranih neželjenih reakcija

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

Tokom približno šestogodišnjih kliničkih studija na 4114 pacijenata sa reumatoidnim artritisom lečenih lekom Enbrel, uključujući i 231 pacijenta lečenih lekom Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom tokom dvogodišnje aktivno-kontrolisane studije, uočeno je 129 novih maligniteta različitih tipova. Uočeni procenat i incidenca u ovim kliničkim ispitivanjima slični su onima koji bi se očekivali za ispitivanu populaciju. Tokom približno dvogodišnje kliničke studije koja je uključivala 240 pacijenata sa psorijaznim artritisom lečenih lekom Enbrel prijavljena su ukupno dva slučaja razvoja maligniteta. Tokom kliničke studije koja je trajala više od dve godine Broj rešenja: 515-01-03264-15-001 od 14.06.2016. za lek Enbrel[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, 4 x (25mg) i 4 x 1mL rastvarača

na 351 pacijentu sa ankilozirajućim spondilitisom lečenih lekom Enbrel prijavljeno je 6 maligniteta. U grupi od 2711 pacijenata sa plak psorijazom lečenih lekom Enbrel u dvostruko-slepoj i otvorenoj studiji, u periodu do 2,5 godine, prijavljeno je 30 maligniteta i 43 karcinoma kože nemelanomskog tipa.

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

I u postmarketinškom periodu postoje takođe izveštaji o različitim malignitetima (uključujući i karcinom dojke, karcinom pluća i limfom) (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Reakcije na mestu primene injekcije

U poređenju sa placebo, kod pacijenata sa reumatskim bolestima lečenih lekom Enbrel postoji značajno veća incidenca reakcija na mestu primene injekcije (36% u odnosu na 9%). Reakcije na mestu primene injekcije obično se javljaju tokom prvog meseca. Prosečno trajanje je bilo približno 3 do 5 dana. U grupi koja je primala Enbrel, većini pacijenata kod kojih su se razvile reakcije na mestu primene injekcije nije data nikakva terapija, a kod većine onih koji su lečeni uglavnom su davani preparati za spoljašnju primenu, kao što su kortikosteroidi, ili oralni antihistaminici. Dodatno, kod nekih pacijenata je došlo do ponovne pojave reakcije na mestu primene injekcije okarakterisane reakcijom kože na najsvježijem mestu primene, sa istovremenom pojavom reakcije na prethodnim mestima primene injekcije. Ove reakcije su obično bile prolazne i nisu se ponovo pojavljivale tokom lečenja.

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

Ozbiljne infekcije

U placebo-kontrolisanim studijama nisu uočene povećane incidence ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ni onih koje bi zahtevale hospitalizaciju ili intravensku primenu antibiotika). Ozbiljne infekcije su se javile kod 6,3% pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa koji su lečeni lekom Enbrel tokom 48 meseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis, holecistitis, dijareju, divertikulitis, endokarditis (suspektni), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usta, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septički artritis, sinuzitis, kožne infekcije, ulkus kože, infekcije urinarnog trakta, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjoj, aktivno-kontrolisanoj studiji gde su pacijenti lečeni ili lekom Enbrel kao monoterapijom, monoterapijom metotreksatom ili lekom Enbrel u kombinaciji sa metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija su bile slične za sve lečene grupe. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija leka Enbrel i metotreksata povezana sa povećanjem stope infekcija.

Nije bilo razlika u stopi infekcija između pacijenata lečenih lekom Enbrel i onih u placebo grupi kod pacijenata sa plak psorijazom u placebo-kontrolisanim studijama koje su trajale do 24 nedelje. Ozbiljne infekcije koje su se javile kod pacijenata lečenih lekom Enbrel uključivale su: celulitis, gastroenteritis, pneumoniju, holecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septički šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko-slepim i otvorenim studijama kod pacijenata sa psorijaznim artritisom, jedan pacijent je prijavio ozbiljnu infekciju (pneumonija).

Tokom primene leka Enbrel prijavljene su ozbiljne i infekcije sa smrtnim ishodom; prijavljeni patogeni uključuju: bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke infekcije su se razvile nekoliko nedelja nakon početka terapije lekom Enbrel kod pacijenata sa postojećim stanjima (npr. dijabetes,

kongestivna srčana insuficijencija, aktivne ili hronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Terapija lekom Enbrel može povećati smrtnost kod pacijenata sa prethodno utvrđenom sepsom.

Prijavljen je nastanak oportunističkih infekcija koje su povezane sa primenom leka Enbrel, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. Na osnovu integrisanih podataka prikupljenih iz kliničkih ispitivanja, ukupna učestalost oportunističkih infekcija je bila 0,09% na 15402 ispitanika koji su primali Enbrel. Stopa prilagođena izloženosti je bila 0,06 događaja na 100 pacijent-godina. Na osnovu postmarketinškog iskustva, približno polovina od ukupno svih prijavljenih slučajeva oportunističkih infekcija širom sveta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljivane invazivne gljivične infekcije uključuju sledeće vrste: *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije su uzrokovale više od polovine smrtnih slučajeva kod pacijenata kod kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izveštaja sa smrtnim ishodom je bila kod pacijenata sa *Pneumocystis* pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozama (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Autoantitela

Odraslim pacijentima su se u više navrata ispitivali uzorci seruma na prisustvo autoantitela. Među pacijentima sa reumatoidnim artritisom koji su ispitani na antinukleusna antitela (ANA), procenat pacijenata koji su razvili novi pozitivan rezultat na ANA ($\geq 1:40$) bio je viši kod pacijenata koji su lečeni lekom Enbrel (11%) nego u placebo grupi (5%). Procenat pacijenata kod kojih su se razvila nova pozitivna anti-DNK antitela (dvostruko-uvrnutog lanca) takođe je bio viši, što je utvrđeno radioimunohemijskom metodom (15% u grupi pacijenata lečenih lekom Enbrel u odnosu na 4% u placebo grupi) i *Crithidia luciliae* metodom (3% pacijenata lečenih lekom Enbrel u odnosu na nijedan u placebo grupi). Procenat pacijenata lečenih lekom Enbrel kod kojih je došlo do stvaranja antitela na antikardiolipin je u sličnom odnosu povećan u odnosu na pacijente kojima je davan placebo. Nije poznat uticaj dugotrajne primene leka Enbrel na razvoj autoimunih oboljenja.

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

Pancitopenija i aplastična anemija

Postoje postmarketinški izveštaji o slučajevima nastanka pancitopenije i aplastične anemije, od kojih su neki imali smrtni ishod (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su slučajevi nastanka intersticijalne bolesti pluća u postmarkentiškom periodu praćenja leka (uključujući pneumonitis i fibrozu pluća), od kojih su neki imali smrtni ishod.

Istovremena terapija sa anakinrom

U studijama u kojima su odrasli pacijenti istovremeno primali terapiju lekom Enbrel i anakinrom primećena je veća stopa razvoja ozbiljnih infekcija u poređenju sa primenom samo leka Enbrel, a kod 2% pacijenata (3/139) dolazi do razvoja neutropenije (apsolutni broj neutrofila $< 1000 \text{ mm}^3$). Tokom neutropenije, kod jednog pacijenta je došlo do razvoja celulitisa, koji je izlečen nakon hospitalizacije (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Pedijatrijska populacija

Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom

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

Tipovi infekcija koji su se javljali tokom kliničkih studija kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom uzrasta od 2 do 18 godina, uglavnom su bili blagi do umereni i odgovaraju onima koji se obično mogu videti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Prijavljeni teški neželjeni događaji uključuju: varicele sa znacima i simptomima aseptičnog meningitisa, koje su izlečene bez posledica (videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), apendicitis, gastroenteritis, depresija/poremećaj ličnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septički šok uzrokovan streptokokama grupe A, dijabetes melitus tip I i infekcije mekih tkiva i postoperativnih rana.

U jednoj studiji kod dece sa juvenilnim idiopatskim artritismom uzrasta od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) dece imalo je infekciju pri primeni leka Enbrel tokom tromesečne studije (deo I - otvorena studija), a učestalost i težina infekcija su bili slični kod 58 pacijenata koji su završili produženo lečenje tokom 12 meseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i procenat neželjenih događaja kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom bili su slični onima zabeleženim prilikom ispitivanja leka Enbrel na odraslim pacijentima sa reumatoidnim artritismom i uglavnom su bili blagi. Neki neželjeni događaji ipak su češće prijavljivani kod 69 pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritismom lečenih tokom 3 meseca lekom Enbrel u poređenju sa 349 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom., Ovo uključuje: glavobolju (19% pacijenata, 1,7 događaj na pacijent-godinu), mučninu (9%, 1,0 događaj na pacijent-godinu), abdominalni bol (19%, 0,74 događaj na pacijent-godinu) i povraćanje (13%, 0,74 događaj na pacijent-godinu).

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

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

Neželjena dejstva kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom

U studiji koja je trajala 48 nedelja na 211 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 4 do 17 godina sa plak psorijazom, prijavljeni neželjeni događaji su bili slični prethodnim studijama kod odraslih sa plak psorijazom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predožiranje

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

Lista pomoćnih supstanci

Prašak:
manitol (E421),
saharoza,
trometamol

Rastvarač:
voda za injekcije

Inkompatibilnost

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

Rok upotrebe

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

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

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

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Način čuvanja pre prvog otvaranja:
čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

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

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Broj rešenja: 515-01-03264-15-001 od 14.06.2016. za lek Enbrel[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju,
4 x (25mg) i 4 x 1mL rastvarača

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

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

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

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

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

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

Detaljan opis postupka pripreme i primene rekonstituisanog leka Enbrel u bočici dat je u Uputstvu za lek, u odeljku 7: „Uputstvo za pripremu i primenu Enbrel injekcije“.

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