

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 25 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Stungulyfsstofninn er hvítur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Enbrel ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Enbrel má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Enbrel er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Enbrel eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglingum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að að Enbrel bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokkka sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggikt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólgu-einkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglungum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Enbrel skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggikt, áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel sjúklingakort.

Enbrel er fáanlegt í styrkleikum 10, 25 og 50 mg.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af Enbrel er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg

einu sinni í viku. Meðhöndlun með Enbrel skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enbrel hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakin barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Enbrel ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Enbrel er gefið með inndælingu undir húð. Leysa þarf Enbrel stungulyfsstofn í 1 ml af leysi fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning Enbrel hettuglassins og lyfjagjöf eftir blöndun eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Enbrel í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð (eða tilgreint) með skýrum hætti, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Enbrel, á meðan og eftir meðferð með Enbrel, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á Enbrel (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og snikjudýra (þ.m.t. frumdíra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga á að meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Enbrel stendur. Hætta skal meðferð með Enbrel ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Enbrel meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm, sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel.

Áður en hafin er meðferð með Enbrel, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega sneringu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Enbrel meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulin berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Enbrel og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Enbrel meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Enbrel meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. Enbrel. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir.

Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Enbrel hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Enbrel er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá Enbrel. Nota skal Enbrel með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf Enbrel og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð (neutropenia) samanborið við Enbrel gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Enbrel og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd Enbrel gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Enbrel og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbragð.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið Enbrel geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Enbrel og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eítillfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eítillæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eítillæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilföllin voru þó fá og

eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglíngum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar \leq 18 ára aldur), að meðtöldu Enbrel. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglíngum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið Enbrel. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu Enbrel miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Enbrel. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á Enbrel. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímis meðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið Enbrel svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títur var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títur samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið Enbrel. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Enbrel getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á Enbrel meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á Enbrel meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölva) á meðan Enbrel meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Enbrel.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli, afmýlandi fjöltaugakvilli og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með Enbrel hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Enbrel er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknnum sem hafa verið gerðar með Enbrel og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi Enbrel við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun Enbrel samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Enbrel hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka Enbrel. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun Enbrel í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrr en áætlað var vegna skorts á virkni. Niðurstöður, sem eru þó ekki endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versnunar hjartabilunar í sjúklingum á Enbrel meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu Enbrel eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist Enbrel ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með Enbrel var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Enbrel við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Enbrel er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel til viðbótar við hefðbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkóikórtikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni Enbrels gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri

hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Enbrel til meðhöndlunar á Wegeners-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með Enbrel hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggikt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu Enbrel, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Enbrel hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með Enbrel samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Enbrel eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu Enbrel og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á Enbrel meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með Enbrel og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með Enbrel eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar Enbrel hefur verið gefið samtímis glúkórtikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Enbrel meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Enbrel á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu Enbrel á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Enbrel.

Brjóstgjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstgjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstgjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotnar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikur eftir að brjóstgjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermispéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eituráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enbrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun Enbrel. TNF-blokkar, eins og Enbrel, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun Enbrel, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eitilæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við Enbrel notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|---|---|------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)* | | Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga af völdum bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)* | Berklar, tækifærissýkingar (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumkýra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)* | | Endurvakning lifrabólgu B, listeria |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilfgreind (einnig blöðrur og separ) | | | Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4) | Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði | | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi-sarkmeinn |
| Blóð og eitlar | | | Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð | Blóðfrumnafæð* | Vanmyndun arblóðleysi* | Traffrumnager með rauðkornaáti (stórátfrumuvirkjuna rheilkenni)* |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|------------------------------------|-------------------------------|--|---|---|-----------------------------------|--|
| Ónæmiskerfi | | Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótef namyndun* | Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)) | Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis) | | Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis) |
| Taugakerfi | Höfuðverkur | | | Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænusiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmæubólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, króniskur bólgumyndandi fjöлтаugakvilli með mergslíðurssvipting u, fjöлтаugakvilli með mergslíðurssvipting u og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog | | |
| Augu | | | Æðahjúpsbólga, hvitubólga | | | |
| Hjarta | | | Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4) | Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4) | | |
| Öndunarferfi, brjósthol og miðmæti | | | | Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)* | | |
| Meltingarferfi | | | Bólgujúkdómur í þörmum | | | |
| Lifur og gall | | | Hækkuð lifrarsím* | Sjálfsnæmislifrabólga* | | |
| Húð og undirhúð | | Kláði, útbrot | Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot | Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaróði, húðskæningsviðbrögð | Eitrunardreplos í húðþekju | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | | Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni | | |
| Nýru og þvægfæri | | | | Nýrnahnoðrabólga | | |
| Almennar aukaverkanir og | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. | Hiti | | | | |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) |
|--------------------------|--|------------------------------------|---|---|-----------------------------------|--|
| aukaverkanir á íkomustað | blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)* | | | | | |

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Enbrel sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með Enbrel og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sóragigtarsjúklingum í Enbrel meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggikt sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggikt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í Enbrel hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Enbrel viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með Enbrel. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartaþelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel einu sér eða metótrexati einu sér eða Enbrel og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum

meðferðahópunum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með Enbrel og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með Enbrel og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknunum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaþroti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun Enbrel; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með Enbrel í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Enbrel geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við Enbrel, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þ.m.t. *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknunum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu Enbrel. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til ífarandi sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapunkta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærra í Enbrel hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu Enbrel samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á Enbrel á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtímameðferðar á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknunum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknunum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með Enbrel og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærrí en hjá sjúklingum sem fengu Enbrel eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $<1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrabólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvæf eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með Enbrel stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum var eins hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á Enbrel í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu Enbrel í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnu sjúklingunum með iktsýki. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af Enbrel undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við Enbrel er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha),
ATC-flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikil cytókín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskekkjum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufurma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cytókín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggigtar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnað af öðrum sameindum (t.d. cytókínar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggigt, tveimur rannsóknum á fullorðnum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt

samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun Enbrel í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Skammtar með 10 mg eða 25 mg af Enbrel eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýki með því að nota ACR- (American College of Rheumatology) mælikvarða á svörum.

ACR 20 og 50 svörun var hærrí eftir 3 og 6 mánuði í Enbrel hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: Enbrel 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: Enbrel 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ Enbrel borið saman við lyfleysu á öllum tímupunktum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

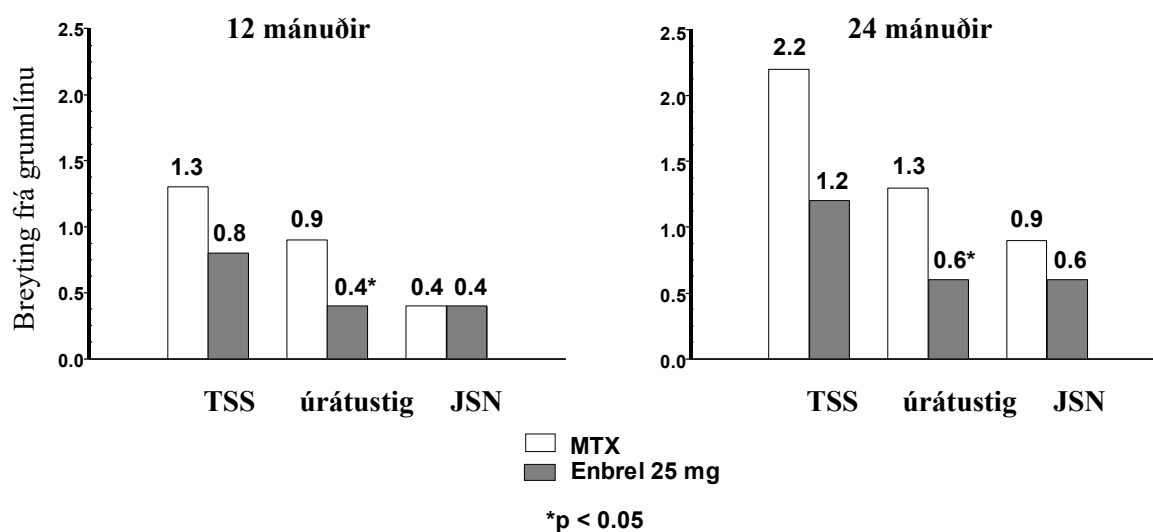
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu Enbrel náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minni en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í Enbrel hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsþrótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í Enbrel hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með Enbrel var hætt, komu liðbólguéinkenni almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við Enbrel hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með Enbrel. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með Enbrel.

Virgni Enbrel var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og Enbrel 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 til 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með Enbrel 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistsans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af Enbrel 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Enbrel 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úrátustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og Enbrel 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: Enbrel borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með Enbrel og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með Enbrel og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| ACR svörun^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% †,ϕ |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% †,ϕ |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% †,ϕ |

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| DAS | | | |
| Upphaflegt mat ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Mat í viku 52 ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,ϕ} |
| Rénun ^c | 14% | 18% | 37% ^{†,ϕ} |
| HAQ | | | |
| Upphafsgildi | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Gildi í viku 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,ϕ} |

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

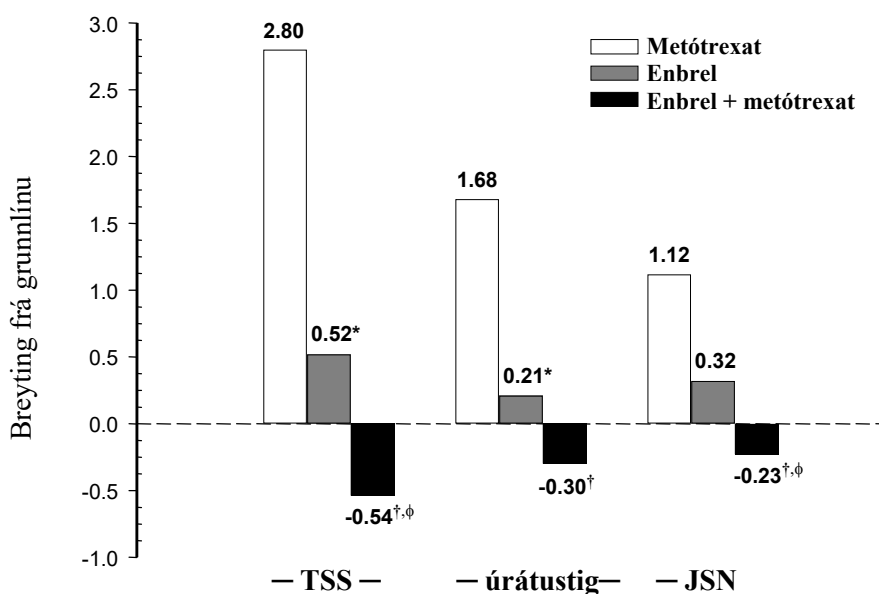
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6.

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við metótrexat

ϕ = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við Enbrel

Líðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá Enbrel hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á líðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 Enbrel borið saman við metótrexat, † = p < 0,05 Enbrel + metótrexat borið saman við metótrexat og ϕ = p < 0,05 Enbrel + metótrexat borið saman við Enbrel

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir Enbrel einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting ≤0,5) eftir 24 mánuði hærra

hjá þeim sem fengu Enbrel samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu Enbrel eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á Enbrel einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg Enbrel einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg Enbrel tvisvar í viku. Öryggi og virkni Enbrel sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni Enbrel var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölliðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) skemmandi liðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis-like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellusóra með markhúðskemmdum ≥ 2 cm í þvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%) og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af Enbrel eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru sýnd sem prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu svörun 20, 50 og 70 samkvæmt ACR og þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

| Svörun hjá sóragigt | % sjúklinga | |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| | Lyfleysa n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Mánuður 3 | 15 | 59 ^b |
| Mánuður 6 | 13 | 50 ^b |
| ACR 50 | | |
| Mánuður 3 | 4 | 38 ^b |
| Mánuður 6 | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| Mánuður 3 | 0 | 11 ^b |
| Mánuður 6 | 1 | 9 ^c |
| PsARC | | |
| Mánuður 3 | 31 | 72 ^b |
| Mánuður 6 | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg Enbrel undir húð tvisvar í viku

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

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

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu Enbrel var klínísk svörun augljós við fyrstu endurkomu (4 vikur) og viðhélst allan meðferðartímann þ.e.a.s. í 6 mánuði. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í

öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með Enbrel samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (73% vs. 47%, í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif Enbrel á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á fjölliða liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

| Tími | Lyfleysa (n = 104) | Etanercept (n = 101) |
|------------|-----------------------|---------------------------|
| Mánuður 12 | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SF = staðalfrávik

a. $p = 0,0001$.

Enbrel meðferð leiddi til bættrar hreyfingu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur hélst við langtíma meðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni Enbrel hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggigt og psoriasis skemmandi liðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð með 50 mg skammtaáætlun einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggigt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggigt

Virkni Enbrel við hryggigt var metin í þremur slembiröðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af Enbrel tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með Enbrel. Stærsta rannsóknin ($n=277$) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggigt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skömmtum. Sjúklingar með stífa hryggjarliði í allri hryggjarsúlunni voru ekki teknir með í rannsóknina. Gefnir voru 25 mg skammtar af Enbrel (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysa, undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af þeim 4 mengjum (domains) sem lágu til grundvallar við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólгур) og að ekki hafði orðið afturför í því mengi sem eftir var. Stuðst var við sömu skilyrði við ASAS 50 og 70 og miðað við 50% eða 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með Enbrel til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu | | |
|--|---------------------|-------------------|
| | % sjúklinga | |
| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum | Lyfleysa N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 vikur | 22 | 46 ^a |
| 3 mánuðir | 27 | 60 ^a |
| 6 mánuðir | 23 | 58 ^a |
| ASAS 50 | | |
| 2 vikur | 7 | 24 ^a |
| 3 mánuðir | 13 | 45 ^a |
| 6 mánuðir | 10 | 42 ^a |
| ASAS 70 : | | |
| 2 vikur | 2 | 12 ^b |
| 3 mánuðir | 7 | 29 ^b |
| 6 mánuðir | 5 | 28 ^b |
| a: p < 0,001, Enbrel vs. lyfleysa | | |
| b: p = 0,002, Enbrel vs. lyfleysa | | |

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu Enbrel, var klínísk svörun greinileg við fyrstu endurkomu (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktarrannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Rannsókn 1

Virkni Enbrel hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblindu tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu Enbrel 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgur við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með Enbrel. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörðun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

| Tvíblind klínísk svörðun í viku 12 | Lyfleysa N=106 til 109* | Enbrel N=103 til 105* |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS sjúkdómshlé að hluta til | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ og c: $< 0,05$ fyrir Enbrel annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu Enbrel (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel.

Hjá sjúklingum sem fengu Enbrel var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörðun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu Enbrel var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólusjúkdóms.

Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með Enbrel hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSpa sem náðu viðunandi svörðun (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C-reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólusjúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólga samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eda jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu Enbrel 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörðun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu ≥ 1 endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þátttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram Enbrel meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfræðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með Enbrel (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1), $p < 0,0001$.

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Enbrel er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum sem í boði eru.

Virgni Enbrel miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsinum til svæsinum psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera Enbrel beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni Enbrel verið metið í fjórum slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var aðalendapunktur verkunar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu Enbrel 25 mg ($n=57$) eða lyfleysu ($n=55$) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Enbrel var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áðurnefndum þremur Enbrel skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá Enbrel (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg Enbrel tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með Enbrel (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir

24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í Enbrel hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

| Svörun (%) | Rannsókn 2 | | | | Rannsókn 3 | | | Rannsókn 4 | | | |
|--|--------------------------------|--|---|--|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Lyfleysa n = 166 vika 12 | -----Enbrel----- | | | | Lyfleysa n = 193 vika 12 | -----Enbrel---- | | Lyfleysa n = 46 vika 12 | -----Enbrel----- | |
| | | 25 mg 2x viku n = 162 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 162 vika 24 ^a | 25 mg 2x viku n = 164 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 164 vika 24 ^a | | 25 mg 2x viku n = 196 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 196 vika 12 | | 50 mg 1x viku n = 96 vika 12 | 50 mg 1x viku n = 90 vika 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , hreint eða svo til hreint | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤ 0,0001 borið saman við lyfleysu

- a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk Enbrel 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.
- b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versunar (PASI ≥150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með Enbrel hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan Enbrel skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Enbrel í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) (p < 0,0001). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem Enbrel var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn Enbrel

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun Enbrel í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölliðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni (< 0,2 mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af Enbrel gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með Enbrel eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á Enbrel aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu Enbrel en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á Enbrel héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá Enbrel í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með Enbrel ($n=103$), meðferðar með Enbrel ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn ($n=127$), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á

aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) Enbrel í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu 84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka Enbrel, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítils/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota Enbrel eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun Enbrel (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka Enbrel gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörun. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun Enbrel var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítils gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggissnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af Enbrel eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni Enbrel var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4-17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í Enbrel hópinn höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

| | Enbrel 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106) | Lyfleysa (N = 105) |
|---|---|-----------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var endurslembiraðað til að fá Enbrel. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni Enbrel 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af Enbrel var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásog

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir stakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af Enbrel undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($n=21$) var C_{\max} 2,4 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l og AUC var 297 $\text{mg}\cdot\text{klst./l}$ og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg Enbrel tvisvar í viku ($n=16$) var C_{\max} 2,6 mg/l, C_{\min} 1,4 mg/l og AUC var 316 $\text{mg}\cdot\text{klst./l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercept 50 mg/ml jafngildi tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi 466 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($N=154$) og 474 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7,6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf Enbrel svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um metnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrarástarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrarástarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahlvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum með greiningu á styrk etanercepts í sermi. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum 65 til 87 ára voru svipuð og hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á Enbrel á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg Enbrel/kg tvisvar í viku í þrjú mánuði. Blóðþéttiferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 til 17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum Enbrel var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að Enbrel sé ekki skaðlegt fyrir erfðaeftni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum Enbrel og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi móteftni.

Enbrel olli ekki dauðsföllum eða sýndi merki um eituráhrif í músum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC), byggt á sermiþéttni, sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Mannitól (E421)
Súkrósa
Trómetamól.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Sýnt hefur verið fram á að lyfið viðheldur eðlis- og efnafræðilegum stöðugleika í 6 tíma við hita allt að 25°C þegar búið er að leysa það upp. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði, skal nota uppleyst lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax, er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 6 klukkutímar við hita allt að 25°C, nema blöndun hafi átt sér stað við staðlaðar og fullgildar örverufríar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Það má geyma Enbrel við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Varðandi varúðarreglur við geymslu fyrir uppleyst lyf, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (2 ml, gler af tegund I) með gúmmítappa, álhettu og plasthlíf. Hver askja inniheldur 4 Enbrel hettuglös og 8 sprittklúta.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Enbrel er leyst upp í 1 ml af vatni fyrir stungulyf fyrir notkun og gefið sem inndæling undir húð. Enbrel inniheldur engin rotvarnarefni og þess vegna skal gefa lyfið eins fljótt og hægt er, eða innan 6 klst. frá upplausn. Lausnin á að vera tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, laus við kekki, flögur og korn. Það er eðlilegt að eitthvað sitji eftir af hvítri froðu í hettuglasinu. Ekki á að nota Enbrel ef allt duftið í glasinu hefur ekki náð að leysast upp innan 10 mínútna. Ef svo er byrjið aftur með nýju glasi.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf uppleysts Enbrel hettuglass má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Notkunarleiðbeiningar“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. febrúar 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 25 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatækni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn).

Stungulyfsstofninn er hvítur. Leysirinn er tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Enbrel ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Enbrel má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Enbrel er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Enbrel eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglíngum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að að Enbrel bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölíða samhverfa undirflokkka sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólusjúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggikt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggikt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólusjúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólguþekkingu með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólguþekkingu (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclosporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglungum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósmeðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Enbrel skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggikt, áslægum hryggbólusjúkdómi án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel sjúklingakort.

Enbrel er fánlegt í styrkleikum 10, 25 og 50 mg.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggikt og áslægur hryggbólusjúkdómur án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af Enbrel er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg

einu sinni í viku. Meðhöndlun með Enbrel skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enbrel hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinn barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Enbrel ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Enbrel er gefið með inndælingu undir húð. Leysa þarf Enbrel stungulyfsstofn í 1 ml af leysi fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning Enbrel hettuglassins og lyfjagjöf eftir blöndun eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Enbrel í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð (eða tilgreint) með skýrum hætti, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Enbrel, á meðan og eftir meðferð með Enbrel, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á Enbrel (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og snikjudýra (þ.m.t. frumdíra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga á að meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Enbrel stendur. Hætta skal meðferð með Enbrel ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Enbrel meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm, sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel.

Áður en hafin er meðferð með Enbrel, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Enbrel meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulin berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Enbrel og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Enbrel meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Enbrel meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. Enbrel. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir.

Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Enbrel hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Enbrel er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá Enbrel. Nota skal Enbrel með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf Enbrel og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð (neutropenia) samanborið við Enbrel gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Enbrel og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd Enbrel gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Enbrel og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbragð.

Gúmmilokið á enda sprautunnar með leysi inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum þegar það er handleikið eða þegar Enbrel er gefið einstaklingi sem vitað er að sé, eða er hugsanlega með ofnæmi fyrir latex.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið Enbrel geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Enbrel og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumfjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu Enbrel. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið Enbrel. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu Enbrel miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Enbrel. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á Enbrel. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímis meðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið Enbrel svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títur var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títur samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið Enbrel. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Enbrel getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á Enbrel meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á Enbrel meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum

sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölv) á meðan Enbrel meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Enbrel.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvillum með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli, afmýlandi fjöltaugakvilli og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með Enbrel hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Enbrel er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með Enbrel og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi Enbrel við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun Enbrel samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Enbrel hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakabátta, hjá sjúklingum sem eru að taka Enbrel. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun Enbrel í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrr en áætlað var vegna skorts á virkni. Niðurstöður, sem eru þó ekki endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á Enbrel meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu Enbrel eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist Enbrel ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með Enbrel var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Enbrel við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Enbrel er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel til viðbótar við hefðbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni Enbrels gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærrí hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Enbrel til meðhöndlunar á Wegeners-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með Enbrel hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggikt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu Enbrel, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Enbrel hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með Enbrel samtímis anakinra höfðu hærrí tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Enbrel eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu Enbrel og anakinra að þeir höfðu hærrí tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á Enbrel meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með Enbrel og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með Enbrel eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar Enbrel hefur verið gefið samtímis glúkókortikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Enbrel meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eitúráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Enbrel á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu Enbrel á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Enbrel.

Brjóstgjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstgjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstgjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotnar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirliggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikum eftir að brjóstgjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermispéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eitúráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enbrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun Enbrel. TNF-blokkar, eins og Enbrel, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun Enbrel, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eitilæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við Enbrel notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|--|---|------------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)* | | Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)* | Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdýra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)* | | Endurvakning lifrabólgu B, listería |
| Æxli, góðkynja, illkynja og | | | Krabbamein í húð sem eru ekki | Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði | | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|--------------------------------------|---------------------------|---|---|--|-----------------------------------|--|
| ótilgreind (einnig blöðrur og separ) | | | sortuæxli* (sjá kafla 4.4) | | | kafla 4.4), Kaposi-sarkmeín |
| Blóð og eitlar | | | Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð | Blóðfrumnafæð* | Vanmyndu narblóðleysi* | Traffrumnager með rauðkornaáti (stórátfrumuvirkjun arheilkenni)* |
| Ónæmiskerfi | | Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefnamyndun* | Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)) | Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis) | | Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis) |
| Taugakerfi | Höfuðverkur | | | Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænisiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænuþólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöлтаugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöлтаugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog | | |
| Augu | | | Æðahjúpsbólga, hvítubólga | | | |
| Hjarta | | | Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4) | Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4) | | |
| Öndunarfaræri, brjósthol og miðmæti | | | | Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)* | | |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar ≥ 1/10 | Algengar ≥ 1/100 til < 1/10 | Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100 | Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000 | Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000 | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|---|--|-----------------------------|---|--|---------------------------------|--|
| Meltingar færi | | | Bólgujúkdómur í þörmum | | | |
| Lifur og gall | | | Hækkuð lifrarendím* | Sjálfsnæmislifrabólga* | | |
| Húð og undirhúð | | Kládi, útbrot | Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot | Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaroði, húðskæningsviðbrögð | Eitrunardr eplos í húðþekju | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | | Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni | | |
| Nýru og þvagfæri | | | | Nýrnaðrabólga | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)* | Hiti | | | | |

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Enbrel sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með Enbrel og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sóragigtarsjúklingum í Enbrel meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggikt sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggikt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í Enbrel hópnum ekki

meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Enbrel viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknnum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með Enbrel. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartaþelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel einu sér eða metótrexati einu sér eða Enbrel og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með Enbrel og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með Enbrel og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknnum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaþroti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun Enbrel; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með Enbrel í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Enbrel geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við Enbrel, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þ.m.t. *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknnum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu Enbrel. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til ífarandi sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapakka. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærra í Enbrel hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu Enbrel samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á Enbrel á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem

mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtímameðferðar á myndun sjálfsonæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með Enbrel og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærrí en hjá sjúklingum sem fengu Enbrel eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $<1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrarbólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvef eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með Enbrel stóð yfir (hluti 1 í öppinni rannsókn)

og tíðni og alvarleiki á sýkingum var eins hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á Enbrel í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu Enbrel í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnu sjúklingunum með iktsýki. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og ástú í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af Enbrel undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við Enbrel er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha), ATC-flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtokín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskekkjum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cýtokín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggigtar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað

af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF. Verkunarmáti etanercept er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnað af öðrum sameindum (t.d. cýtókinar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggigt, tveimur rannsóknum á fullorðnum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun Enbrel í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Skammtar með 10 mg eða 25 mg af Enbrel eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýki með því að nota ACR- (American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærrí eftir 3 og 6 mánuði í Enbrel hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: Enbrel 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: Enbrel 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ Enbrel borið saman við lyfleysu á öllum tímáttakendum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

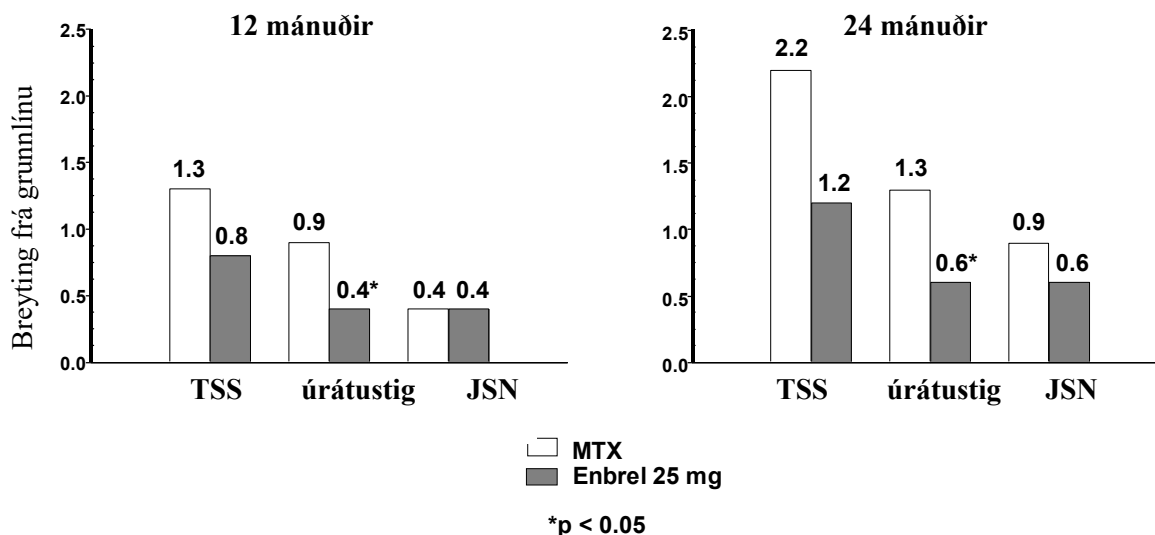
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu Enbrel náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanbórið við minni en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í Enbrel hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsþrótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í Enbrel hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með Enbrel var hætt, komu liðbólguéinkenni almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við Enbrel hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með Enbrel. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með Enbrel.

Virgni Enbrel var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og Enbrel 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 til 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með Enbrel 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af Enbrel 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Enbrel 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úrátustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfærðilega marktækur milli metótrexats og Enbrel 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: Enbrel borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með Enbrel og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með Enbrel og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| ACR svörun^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% †,‡,§ |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% †,‡,§ |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% †,‡,§ |

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| DAS | | | |
| Upphaflegt mat ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Mat í viku 52 ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,ϕ} |
| Rénun ^c | 14% | 18% | 37% ^{†,ϕ} |
| HAQ | | | |
| Upphafsgildi | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Gildi í viku 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,ϕ} |

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

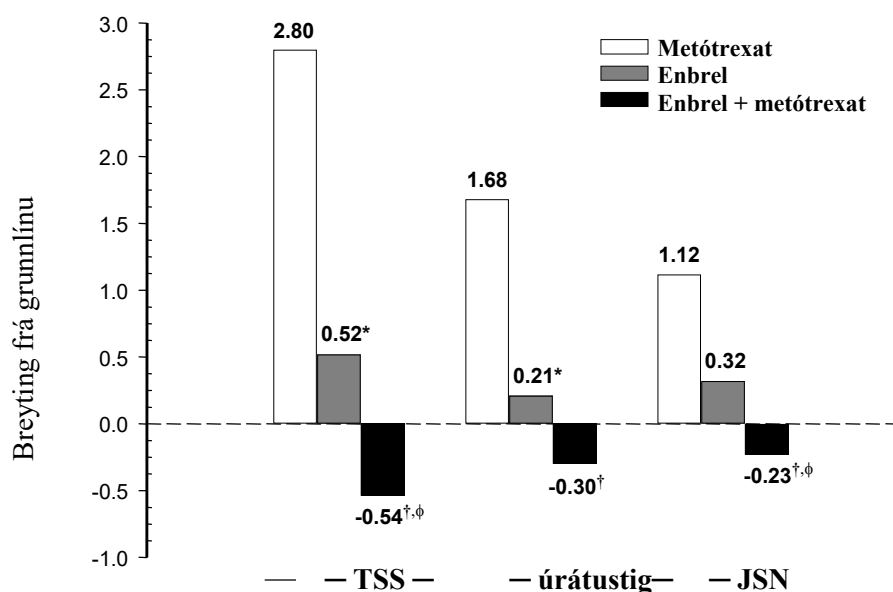
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við metótrexat

ϕ = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við Enbrel

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá Enbrel hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 Enbrel borið saman við metótrexat,

† = p < 0,05 Enbrel + metótrexat borið saman við metótrexat og ϕ = p < 0,05

Enbrel + metótrexat borið saman við Enbrel

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir Enbrel einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting ≤ 0,5) eftir 24 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu Enbrel samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu Enbrel eitt sér eða

metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36% í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á Enbrel einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg Enbrel einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg Enbrel tvisvar í viku. Öryggi og virkni Enbrel sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni Enbrel var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölliðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) skemmandi liðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis-like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellusóra með markhúðskemmdum ≥ 2 cm í þvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%), og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af Enbrel eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru sýnd sem prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu svörun 20, 50 og 70 samkvæmt ACR og sem hlutfall þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

| Svörun hjá sóragigt | % sjúklinga | |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| | Lyfleysa n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Mánuður 3 | 15 | 59 ^b |
| Mánuður 6 | 13 | 50 ^b |
| ACR 50 | | |
| Mánuður 3 | 4 | 38 ^b |
| Mánuður 6 | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| Mánuður 3 | 0 | 11 ^b |
| Mánuður 6 | 1 | 9 ^c |
| PsARC | | |
| Mánuður 3 | 31 | 72 ^b |
| Mánuður 6 | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg Enbrel undir húð tvisvar í viku

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

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

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu Enbrel var klínísk svörun augljós við fyrstu endurkomu (4 vikur) og viðhélst allan meðferðartímann þ.e.a.s. í 6 mánuði. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í

öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með Enbrel samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, herra hjá þeim sem fengu Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (73% vs. 47% í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif Enbrel á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á fjölliða liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

| Tími | Lyfleysa (n = 104) | Etanercept (n = 101) |
|------------|-----------------------|---------------------------|
| Mánuður 12 | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SF = staðalfrávik

a. $p = 0,0001$.

Enbrel meðferð leiddi til bættrar hreyfingu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur hélst við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni Enbrel hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggigt og psoriasis skemmandi liðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð með 50 mg skammtaáætlun einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggigt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggigt

Virkni Enbrel við hryggigt var metin í þremur slembiröðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af Enbrel tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með Enbrel. Stærsta rannsóknin ($n=277$) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggigt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggigt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skömmtum. Sjúklingar með stífa hryggjarliði í allri hryggjarsúlunni voru ekki teknir með í rannsóknina. Gefnir voru 25 mg skammtar af Enbrel (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysa, undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af þeim 4 mengjum (domains) sem lágu til grundvallar við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólгур) og að ekki hafi orðið afturför í því mengi sem eftir var. Stuðst var við sömu skilyrði við ASAS 50 og 70 og miðað við 50% eða 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með Enbrel til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu | | |
|--|---------------------|-------------------|
| | % sjúklinga | |
| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum | Lyfleysa N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 vikur | 22 | 46 ^a |
| 3 mánuðir | 27 | 60 ^a |
| 6 mánuðir | 23 | 58 ^a |
| ASAS 50 | | |
| 2 vikur | 7 | 24 ^a |
| 3 mánuðir | 13 | 45 ^a |
| 6 mánuðir | 10 | 42 ^a |
| ASAS 70 | | |
| 2 vikur | 2 | 12 ^b |
| 3 mánuðir | 7 | 29 ^b |
| 6 mánuðir | 5 | 28 ^b |
| a: p < 0,001, Enbrel vs. lyfleysa | | |
| b: p = 0,002, Enbrel vs. lyfleysa | | |

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu Enbrel, var klínísk svörun greinileg við fyrstu endurkomu (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktarrannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Rannsókn 1

Virkni Enbrel hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblindu tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu Enbrel 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgur við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með Enbrel. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörðun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

| Tvíblind klínísk svörðun í viku 12 | Lyfleysa N=106 til 109* | Enbrel N=103 til 105* |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS sjúkdómshlé að hluta til | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ og c: $< 0,05$ fyrir Enbrel annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu Enbrel (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel.

Hjá sjúklingum sem fengu Enbrel var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörðun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu Enbrel var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgsjúkdóms.

Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með Enbrel hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSp sem náðu viðunandi svörðun (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C-reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólgsjúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólga samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eda jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu Enbrel 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörðun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu ≥ 1 endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þátttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram Enbrel meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfræðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með Enbrel (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1), $p < 0,0001$.

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Enbrel er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum sem í boði eru.

Virgni Enbrel miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsinn til svæsinn psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera Enbrel beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni Enbrel verið metið í fjórum slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var aðalendapunktur verkunnar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu Enbrel 25 mg ($n=57$) eða lyfleysu ($n=55$) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Enbrel var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áðurnefndum þremur Enbrel skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá Enbrel (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg Enbrel skammt eða 50 mg eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg Enbrel tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með Enbrel (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir

24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í Enbrel hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan.

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

| Svörun (%) | Rannsókn 2 | | | | Rannsókn 3 | | | Rannsókn 4 | | | |
|--|--------------------------------|--|---|--|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Lyfleysa n = 166 vika 12 | -----Enbrel----- | | | | Lyfleysa n = 193 vika 12 | -----Enbrel----- | | Lyfleysa n = 46 vika 12 | -----Enbrel----- | |
| | | 25 mg 2x viku n = 162 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 162 vika 24 ^a | 25 mg 2x viku n = 164 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 164 vika 24 ^a | | 25 mg 2x viku n = 196 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 196 vika 12 | | 50 mg 1x viku n = 96 vika 12 | 50 mg 1x viku n = 90 vika 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , hreint eða svo til hreint | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤ 0,0001 borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk Enbrel 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versunar (PASI ≥150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með Enbrel hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan Enbrel skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Enbrel í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) (p<0,0001). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem Enbrel var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn Enbrel

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun Enbrel í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölliðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni (< 0,2 mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af Enbrel gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með Enbrel eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á Enbrel aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu Enbrel en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á Enbrel héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá Enbrel í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með Enbrel ($n=103$), meðferðar með Enbrel ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn ($n=127$), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á

aldinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) Enbrel í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggissnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu 84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka Enbrel, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítills/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota Enbrel eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun Enbrel (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka Enbrel gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörun. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun Enbrel var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítills gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggissnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af Enbrel eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni Enbrel var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4-17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í Enbrel hópinn höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

| | Enbrel 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106) | Lyfleysa (N = 105) |
|---|---|-----------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var endurslembiraðað til að fá Enbrel. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni Enbrel 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af Enbrel var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásog

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir stakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærri en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af Enbrel undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($n=21$) var C_{\max} 2,4 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l og AUC var 297 mg \cdot klst./l og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg Enbrel tvisvar í viku ($n=16$) var C_{\max} 2,6 mg/l, C_{\min} 1,4 mg/l og AUC var 316 mg \cdot klst./l. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercept 50 mg/ml jafngilti tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi 466 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($N=154$) og 474 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf Enbrel svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um mettnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrarástarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrarástarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með greiningu á styrk etanercepts í sermi. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum 65 til 87 ára voru svipuð og hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á Enbrel á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg Enbrel/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttiferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 til 17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum Enbrel var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að Enbrel sé ekki skaðlegt fyrir erfðæfni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum Enbrel og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

Enbrel olli ekki dauðsföllum eða sýndi merki um eituráhrif í músum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC), byggt á sermiþéttni, sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Mannitól (E421)
Súkrósa
Trómetamól.

Leysir

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Sýnt hefur verið fram á að lyfið viðheldur eðlis- og efnafræðilegum stöðugleika í 6 tíma við hita allt að 25°C þegar búið er að leysa það upp. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði, skal nota uppleyst lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax, er geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 6 klukkutímar við hita allt að 25°C, nema blöndun hafi átt sér stað við staðlaðar og fullgildar örverufríar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Það má geyma Enbrel við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Varðandi varúðarreglur við geymslu fyrir uppleyst lyf, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (2 ml, gler af tegund I) með gúmmítappa, álhettu og plasthlíf. Með Enbrel koma einnota áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf. Sprauturnar eru glersprautur, tegund I gler. Sprautulokið inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex) (sjá kafla 4.4). Hver askja inniheldur 4, 8 eða 24 Enbrel hettuglös, 4, 8 eða 24 áfylltar sprautur með leysi, 4, 8 eða 24 nálar, 4, 8 eða 24 millistykki á hettuglös og 8, 16 eða 48 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Enbrel er leyst upp í 1 ml af vatni fyrir stungulyf fyrir notkun og gefið sem inndæling undir húð. Enbrel inniheldur engin rotvarnarefni og þess vegna skal gefa lyfið eins fljótt og hægt er, eða innan 6 klst. frá upplausn. Lausnin á að vera tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, flögur og korn. Það er eðlilegt að eitthvað sitji eftir af hvíttri froðu í hettuglasinu. Ekki á að nota Enbrel ef allt duftið í glasinu hefur ekki náð að leysast upp innan 10 mínútna. Ef svo er byrjið aftur með nýju glasi.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf uppleysts Enbrel hettuglass má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Notkunarleiðbeiningar“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. febrúar 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg af etanercept.

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 50 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatekni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Enbrel ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Enbrel má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Enbrel er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Enbrel eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að að Enbrel bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlímum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggigt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggigt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólguéinkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglíngum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósmeðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Enbrel skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggigt, áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel sjúklingakort.

Enbrel er fáanlegt í styrkleikum 10, 25 og 50 mg.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggigt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af Enbrel er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með Enbrel skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Enbrel skammtar fyrir börn eru byggðir á líkamsþyngd. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota stungulyfsstofn og leysi fyrir stungulyf eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem eru 62,5 kg eða meira, geta notað tilbúna áfylltar sprautur með föstum skammti eða áfyllta penna.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enbrel hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinn barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Enbrel ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Enbrel er gefið með inndælingu undir húð (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf Enbrel eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Enbrel í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð (eða tilgreint) með skýrum hætti, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Enbrel, á meðan og eftir meðferð með Enbrel, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á Enbrel (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdyra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Enbrel stendur. Hætta skal meðferð með Enbrel ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Enbrel meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm, sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel.

Áður en hafin er meðferð með Enbrel, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Enbrel meðferð ef virk berkласýking er greind. Ef dulín berkласýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berkласýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Enbrel og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Enbrel meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Enbrel meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. Enbrel. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Enbrel hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Enbrel er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá Enbrel. Nota skal Enbrel með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf Enbrel og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkýrningafæð (neutropenia) samanborið við Enbrel gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Enbrel og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd Enbrel gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Enbrel og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð.

Nálarhulstrið fyrir áfylltar sprautur inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum þegar það er handleikið eða þegar Enbrel er gefið einstaklingi sem vitað er að sé, eða er hugsanlega með ofnæmi fyrir latex.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið Enbrel geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, kom ekkert

fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Enbrel og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu Enbrel. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið Enbrel. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu Enbrel miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Enbrel. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á Enbrel. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímis meðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið Enbrel svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títer samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið Enbrel. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Enbrel getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á Enbrel meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á Enbrel meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölva) á meðan Enbrel meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Enbrel.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöldaugakvillum með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgufjöldaugakvilli, afmýlandi fjöldaugakvilli og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með Enbrel hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Enbrel er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með Enbrel og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi Enbrel við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun Enbrel samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Enbrel hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka Enbrel. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun Enbrel í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrr en áætlað var vegna skorts á virkni. Niðurstöður, sem eru þó ekki endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á Enbrel meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu Enbrel eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist Enbrel ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með Enbrel var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Enbrel við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Enbrel er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel til viðbótar við hefðbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni Enbrels gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Enbrel til meðhöndlunar á Wegeners-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með Enbrel hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu Enbrel, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Enbrel hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu. Upplýsa má sjúklinga á natríumskertu mataræði að þetta lyf sé sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með Enbrel samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanboreið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Enbrel eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu Enbrel og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á Enbrel meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með Enbrel og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með Enbrel eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar Enbrel hefur verið gefið samtímis glúkókortikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Enbrel meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Enbrel á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu Enbrel á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Enbrel.

Brjóstagjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstagjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstagjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotnar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikum eftir að brjóstagjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermispéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eituráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enbrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun Enbrel. TNF-blokkar, eins og Enbrel, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun Enbrel, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eitolæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við Enbrel notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|--|---|--|--|--|-----------------------------------|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)* | | Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)* | Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdýra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)* | | Endurvakning lifrabólgu B, listeria |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ) | | | Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4) | Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði | | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi-sarkmei |
| Blóð og eitlar | | | Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð | Blóðfrumnafæð* | Vanmynd unarblóðleysi* | Traffrumnager með rauðkornaáti, (stórátfrumuvirkju narheilkenni)* |
| Ónæmiskerfi | | Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefamyndun* | Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)) | Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis) | | Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis) |
| Taugakerfi | Höfuðverkur | | | Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænisiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænuþólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog | | |
| Augu | | | Æðahjúpsbólga, hvítubólga | | | |
| Hjarta | | | Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4) | Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4) | | |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|---|--|------------------------------------|---|--|-----------------------------------|--|
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | | | Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)* | | |
| Meltingarfæri | | | Bólgujúkdómur í þörmum | | | |
| Lifur og gall | | | Hækkuð lifrænsím* | Sjálfsnæmislifrabólga* | | |
| Húð og undirhúð | | Kláði, útbrot | Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot | Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaroði, húðskæningsviðbrögð | Eitrunardr eplos í húðþekju | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | | Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni | | |
| Nýru og þvægfæri | | | | Nýrnahnoðrabólga | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)* | Hiti | | | | |

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Enbrel sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með Enbrel og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sjúklingum með sóragigt í Enbrel meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærri tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkanna var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í Enbrel hópnem ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Enbrel viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samburðarrannsóknnum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með Enbrel. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartaþelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eynabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel einu sér eða metótrexati einu sér eða Enbrel og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með Enbrel og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með Enbrel og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samburðarrannsóknnum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaproti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun Enbrel; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með Enbrel í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Enbrel geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við Enbrel, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknnum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu Enbrel. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til ífarandi sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapakta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall

þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærra í Enbrel hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu Enbrel samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á Enbrel á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtíma meðferðar á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafeð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafeð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með Enbrel og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærra en hjá sjúklingum sem fengu Enbrel eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $<1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrabólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvef eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með Enbrel stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum var svipaður hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á Enbrel í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu Enbrel í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnu sjúklingunum með iktsýki. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af Enbrel undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við Enbrel er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha), ATC-flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikil cytotokín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskekkjum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cytotokín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnast af öðrum sameindum (t.d. cýtókinar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggikt, tveimur rannsóknum á fullorðnum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun Enbrel í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Skammtar með 10 mg eða 25 mg af Enbrel eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýki með því að nota ACR- (American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærrí eftir 3 og 6 mánuði í Enbrel hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: Enbrel 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; ACR 50: Enbrel 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ Enbrel borið saman við lyfleysu á öllum tímáttum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

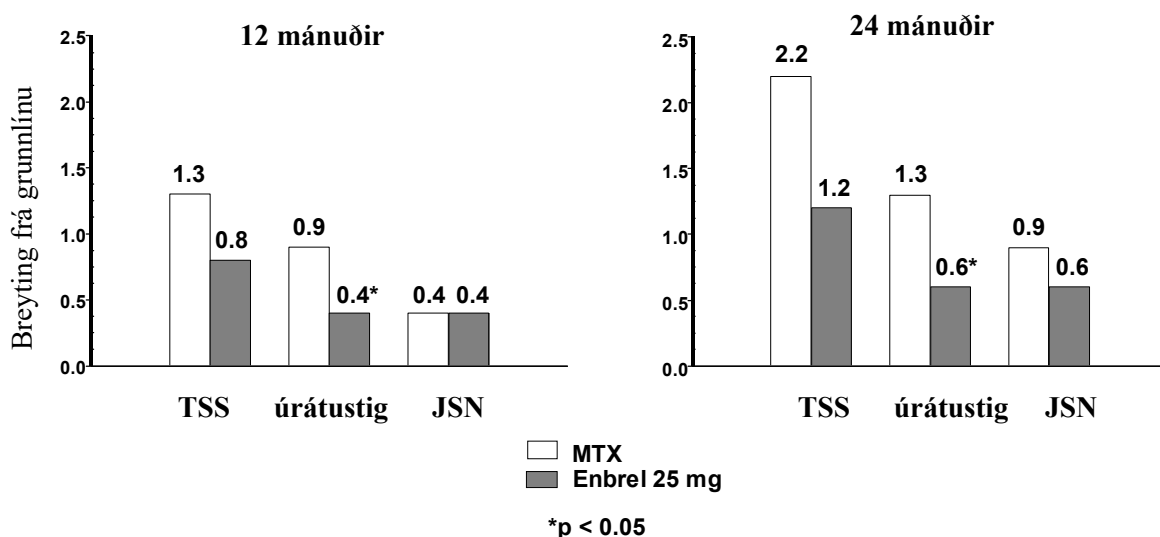
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu Enbrel náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í Enbrel hópnum kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsþrótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í Enbrel hópnum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með Enbrel var hætt, komu liðbólguéinkenni almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við Enbrel hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með Enbrel. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með Enbrel.

Virgni Enbrel var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og Enbrel 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 til 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með Enbrel 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af Enbrel 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Enbrel 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úrátustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og Enbrel 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: Enbrel borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virgni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með Enbrel og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með Enbrel og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| ACR svörun^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% †,ϕ |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% †,ϕ |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% †,ϕ |
| DAS | | | |
| Upphaflegt mat ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Mat í viku 52 ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3†,ϕ |
| Rénun ^c | 14% | 18% | 37%†,ϕ |
| HAQ | | | |
| Upphafsgildi | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Gildi í viku 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8†,ϕ |

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

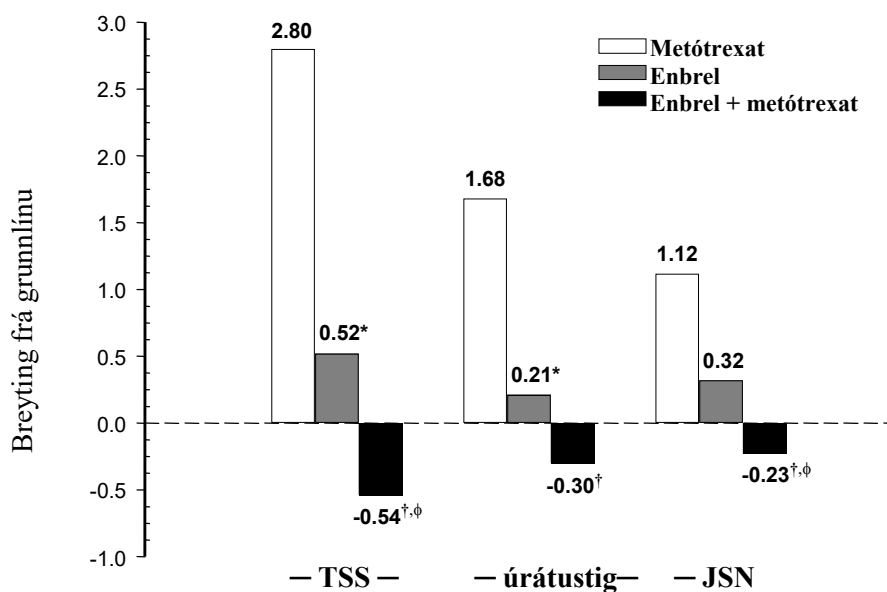
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6.

† = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við metótrexat

ϕ = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við Enbrel

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá Enbrel hópnunum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



† = p < 0,05 Enbrel borið saman við metótrexat,
 † = p < 0,05 Enbrel + metótrexat borið saman við metótrexat og ϕ = p < 0,05
 Enbrel + metótrexat borið saman við Enbrel

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir Enbrel einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði. hærra hjá þeim sem fengu Enbrel samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu Enbrel eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á Enbrel einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg Enbrel einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg Enbrel tvisvar í viku. Öryggi og virkni Enbrel sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni Enbrel var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjölliðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) skemmandi liðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis-like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellusóra með markhúðskemmdum ≥ 2 cm í þvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%) og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af Enbrel eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru sýnd sem prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu svörun 20, 50 og 70 samkvæmt ACR og þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigta sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

| Svörun hjá sóragigt | % sjúklinga | |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| | Lyfleysa n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Mánuður 3 | 15 | 59 ^b |
| Mánuður 6 | 13 | 50 ^b |
| ACR 50 | | |
| Mánuður 3 | 4 | 38 ^b |
| Mánuður 6 | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| Mánuður 3 | 0 | 11 ^b |
| Mánuður 6 | 1 | 9 ^c |

Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

| Svörun hjá sóragigt | % sjúklinga | |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| | Lyfleysa n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| PsARC | | |
| Mánuður 3 | 31 | 72 ^b |
| Mánuður 6 | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg Enbrel undir húð tvisvar í viku

b: p < 0,001, Enbrel vs. lyfleysu

c: p < 0,01, Enbrel vs. lyfleysu

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu Enbrel var klínísk svörun augljós við fyrstu endurkomu (4 vikur) og viðhélst allan meðferðartímann þ.e.a.s. í 6 mánuði. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins (p<0,001) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með Enbrel samanborið við lyfleysu (p<0,001).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting ≤ 0,5) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (73% vs. 47% í sömu röð; p≤0,001). Áhrif Enbrel á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á fjölliða liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

| Tími | Lyfleysa (n = 104) | Etanercept (n = 101) |
|------------|-----------------------|---------------------------|
| Mánuður 12 | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SF = staðalfrávik

a. p = 0,0001.

Enbrel meðferð leiddi til bættrar hreyfgetu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur hélst við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni Enbrel hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis skemmandi liðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð með 50 mg skammtaáætlun einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggikt

Virgni Enbrel við hryggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af Enbrel tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með Enbrel. Stærsta rannsóknin (n=277) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skömmtum. Sjúklingar með

stífa hryggjarliði í allri hryggjarsúlunni voru ekki teknir með í rannsóknina. Gefnir voru 25 mg skammtar af Enbrel (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysa, undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af þeim 4 mengjum (domains) sem lágu til grundvallar við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólgur) og að ekki hafði orðið afturför í því mengi sem eftir var. Stuðst var við sömu skilyrði við ASAS 50 og 70 og miðað við 50% eða 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með Enbrel til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu | | |
|---|---------------------|-------------------|
| | % sjúklinga | |
| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum | Lyfleysa N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 vikur | 22 | 46 ^a |
| 3 mánuðir | 27 | 60 ^a |
| 6 mánuðir | 23 | 58 ^a |
| ASAS 50 | | |
| 2 vikur | 7 | 24 ^a |
| 3 mánuðir | 13 | 45 ^a |
| 6 mánuðir | 10 | 42 ^a |
| ASAS 70 | | |
| 2 vikur | 2 | 12 ^b |
| 3 mánuðir | 7 | 29 ^b |
| 6 mánuðir | 5 | 28 ^b |
| a: $p < 0,001$, Enbrel vs. lyfleysa | | |
| b: $p = 0,002$, Enbrel vs. lyfleysa | | |

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu Enbrel, var klínísk svörun greinileg við fyrstu endurkomu (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Rannsókn 1

Virkni Enbrel hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í

a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblindra tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu Enbrel 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgur við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með Enbrel. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörðun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

| Tvíblind klínísk svörðun í viku 12 | Lyfleysa N=106 til 109* | Enbrel N=103 til 105* |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS sjúkdómshlé að hluta til | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p<0,001, b:<0,01 og c:<0,05 fyrir Enbrel annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu Enbrel (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) (p<0,001). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel.

Hjá sjúklingum sem fengu Enbrel var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörðun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu Enbrel var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgujúkdóms.

Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með Enbrel hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSpa sem náðu viðunandi svörðun (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C-reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólgujúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólgja samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eða jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu Enbrel 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörðun eða óþol við

meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu ≥ 1 endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þáttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram Enbrel meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfræðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með Enbrel (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1), $p < 0,0001$.

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Enbrel er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum sem í boði eru.

Virgni Enbrel miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsinn til svæsinn psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknnum sem bera Enbrel beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni Enbrel verið metið í fjórum slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var aðalendapunktur verkunar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu Enbrel 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Enbrel var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelld í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur Enbrel skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá Enbrel (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg Enbrel tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með Enbrel (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í Enbrel hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan.

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

| Svörun (%) | Rannsókn 2 | | | | Rannsókn 3 | | | Rannsókn 4 | | | |
|--|--------------------------------|--|---|--|--|-------------------------|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Lyfleysa n = 166 vika 12 | -----Enbrel----- | | | | Lyfleysa n = vika | -----Enbrel---- | | Lyfleysa n = 46 vika 12 | -----Enbrel----- | |
| | | 25 mg 2x viku n = 162 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 162 vika 24 ^a | 25 mg 2x viku n = 193 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 196 vika 12 | | 25 mg 2x viku n = 196 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 196 vika 12 | | 50 mg 1x viku n = 96 vika 12 | 50 mg 1x viku n = 90 vika 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , hreint eða svo til hreint | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

* $p \leq 0,0001$ borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk Enbrel 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versnunar (PASI \geq 150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með Enbrel hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan Enbrel skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Enbrel í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) ($p < 0,0001$). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem Enbrel var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn Enbrel

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun Enbrel í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölliðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni (< 0,2 mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af Enbrel gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með Enbrel eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á Enbrel aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu Enbrel en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á Enbrel héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá Enbrel í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með Enbrel ($n=103$), meðferðar með Enbrel ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar

algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn (n=127), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) Enbrel í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggisnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu 84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka Enbrel, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítills/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota Enbrel eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun Enbrel (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka Enbrel gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörun. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun Enbrel var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítills gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggisnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af Enbrel eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni Enbrel var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4-17 ára með meðalsvæsin til svæsin skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í Enbrel hópinn höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

| | Enbrel 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106) | Lyfleysa (N = 105) |
|---|---|-------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var endurslembiraðað til að fá Enbrel. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni Enbrel 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af Enbrel var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásog

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir stakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærra en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af Enbrel undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($n=21$) var C_{\max} 2,4 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l og AUC var 297 $\text{mg}\cdot\text{klst./l}$ og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg Enbrel tvisvar í viku ($n=16$) var C_{\max} 2,6 mg/l, C_{\min} 1,4 mg/l og AUC var 316 $\text{mg}\cdot\text{klst./l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercept 50 mg/ml jafngilti tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi 466 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($N=154$) og 474 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf Enbrel svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um metnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrarstarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með greiningu á styrk etanercepts í sermi. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum 65 til 87 ára voru svipuð og hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á Enbrel á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg Enbrel/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttniferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 til 17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum Enbrel var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að Enbrel sé ekki skaðlegt fyrir erfðaeefni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum Enbrel og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

Enbrel olli ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eituráhrif í músum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþéttniferli (AUC), byggt á sermiþéttni, sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósa
Natríum klóríð
L-arginín hýdróklóríð
Natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat
Natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Það má geyma Enbrel við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð fláts og innihald

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Litlaus sprauta úr gleri (gler af tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, nálarhettu úr gúmmí og plastbullu. Hver askja inniheldur 4, 8, 12 eða 24 áfylltar sprautur með Enbrel og 4, 8, 12 eða 24 sprittklúta. Nálarhulstrið inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex) (sjá kafla 4.4). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Litlaus sprauta úr gleri (gler af tegund I) með nál úr ryðfríu stáli, nálarhettu úr gúmmí og plastbullu. Hver askja inniheldur 2, 4 eða 12 áfylltar sprautur með Enbrel og 2, 4 eða 12 sprittklúta. Nálarhulstrið inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex) (sjá kafla 4.4). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en Enbrel er gefið á að leyfa Enbrel einnota áfylltu sprautunni að ná stofuhita (um það bil 15 til 30 mínútur). Ekki á að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllta sprautan nær stofuhita. Lausnin skal vera tær eða örlítið mjólkurlítuð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hálfagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Notkunarleiðbeiningar“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015
EU/1/99/126/026

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

EU/1/99/126/016
EU/1/99/126/017
EU/1/99/126/018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. febrúar 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 25 mg af etanercept.

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatekni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Enbrel ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Enbrel má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Enbrel er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Enbrel eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að að Enbrel bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt, og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggigt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggigt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólguéinkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglíngum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósmeðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Enbrel skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggigt, áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel sjúklingakort.

Enbrel áfyllti lyfjapenninn er fáanlegur í 25 mg og 50 mg styrkleika. Aðrar gerðir Enbrel eru fáanlegar í 10 mg, 25 mg og 50 mg styrkleika.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggigt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af Enbrel er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með Enbrel skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Enbrel skammtar fyrir börn eru byggðir á líkamsþyngd. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota stungulyfsstofn og leysi fyrir stungulyf eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem eru 62,5 kg eða meira, geta notað tilbúna afylltar sprautur með föstum skammti eða áfyllta penna.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enbrel hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinn barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Enbrel ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn ætti að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Enbrel er gefið með inndælingu undir húð (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Enbrel í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð (eða tilgreint) með skýrum hætti, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Enbrel, á meðan og eftir meðferð með Enbrel, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á Enbrel (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdyra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Enbrel stendur. Hætta skal meðferð með Enbrel ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Enbrel meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm, sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel.

Áður en hafin er meðferð með Enbrel, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Enbrel meðferð ef virk berkласýking er greind. Ef dulín berkласýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berkласýkingu með berklameðferð, áður en hafín er meðferð með Enbrel og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Enbrel meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Enbrel meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. Enbrel. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Enbrel hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Enbrel er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá Enbrel. Nota skal Enbrel með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf Enbrel og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkýrningafæð (neutropenia) samanborið við Enbrel gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Enbrel og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd Enbrel gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Enbrel og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbrögð.

Nálarhlífín fyrir áfyllta lyfjapennann inniheldur latex (þurkað náttúrulegt gúmmí) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum þegar það er handleikið eða þegar Enbrel er gefið einstaklingi sem vitað er að sé eða er hugsanlega með ofnæmi fyrir latexí.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið Enbrel geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel,

kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Enbrel og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglingum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu Enbrel. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglingum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið Enbrel. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu Enbrel miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Enbrel. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á Enbrel. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímis meðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið Enbrel svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títur var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títur samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið Enbrel. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Enbrel getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á Enbrel meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á Enbrel meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekir grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölva) á meðan Enbrel meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Enbrel.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli, afmýlandi fjöltaugakvilli og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með Enbrel hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Enbrel er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með Enbrel og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi Enbrel við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun Enbrel samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Enbrel hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka Enbrel. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun Enbrel í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrr en áætlað var vegna skorts á virkni. Niðurstöður, sem eru þó ekki endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á Enbrel meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu Enbrel eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist Enbrel ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með Enbrel var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Enbrel við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Enbrel er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel til viðbótar við hefðbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni Enbrels gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Enbrel til meðhöndlunar á Wegeners-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með Enbrel hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknnum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu Enbrel, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Enbrel hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu. Upplýsa má sjúklinga á natríumskertu mataræði að þetta lyf sé sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með Enbrel samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanboreið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Enbrel eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu Enbrel og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á Enbrel meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með Enbrel og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með Enbrel eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar Enbrel hefur verið gefið samtímis glúkókortikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Enbrel meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eitúrhreifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Enbrel á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu Enbrel á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Enbrel.

Brjóstagjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstagjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstagjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotnar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikum eftir að brjóstagjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermispéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eituráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enbrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun Enbrel. TNF-blokkar, eins og Enbrel, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun Enbrel, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eitolæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við Enbrel notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar ≥ 1/10 | Algengar ≥ 1/100 til < 1/10 | Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100 | Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000 | Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000 | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliiggjandi gögnum) |
|--|---|--|--|--|---------------------------------|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)* | | Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)* | Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdyra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)* | | Endurvakning lífrabólgu B, listeria |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ) | | | Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4) | Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði | | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi-sarkmeini |
| Blöð og eitlar | | | Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð | Blóðfrumnafæð* | Vanmyndun arblóðleysi* | Traffrumnager með rauðkornaáti, (stórátfrumuvirkjunarheilkenni)* |
| Ónæmiskerfi | | Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefna myndun* | Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)) | Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislosts viðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis) | | Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis) |
| Taugakerfi | Höfuðverkur | | | Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænusiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænuþólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi | | |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|---|--|------------------------------------|---|---|-----------------------------------|--|
| | | | | fjöldaugakvill i með mergslíðurssv iptingu, fjöldaugakvill i með mergslíðurssv iptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog | | |
| Augu | | | Æðahjúpsbólga, hvítubólga | | | |
| Hjarta | | | Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4) | Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4) | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | | | Millivefslung nasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)* | | |
| Meltingarfæri | | | Bólgujúkdómur í þörmum | | | |
| Lifur og gall | | | Hækkuð lifrarendím* | Sjálfsnæmisli frarbólga* | | |
| Húð og undirhúð | | Kláði, útbrot | Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot | Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaróði, húðskæningsviðbrögð | Eitrunardreplos í húðþekju | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | | Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni | | |
| Nýru og þvaggfæri | | | | Nýrnahnoðra bólga | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)* | Hiti | | | | |

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Enbrel sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með Enbrel og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sjúklingum með sóragigt í Enbrel meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærrí tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu, (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í Enbrel hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörum á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Enbrel viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með Enbrel. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartapelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel einu sér eða metótrexati einu sér eða Enbrel og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með Enbrel og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með Enbrel og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaþroti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun Enbrel; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með Enbrel í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Enbrel geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við Enbrel, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu Enbrel. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til ífarandi sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapakta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærra í Enbrel hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu Enbrel samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á Enbrel á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtímameðferðar á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með Enbrel og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærra en hjá sjúklingum sem fengu Enbrel eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $< 1.000/\text{mm}^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í

klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrabólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvæf eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með Enbrel stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum svipaður hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á Enbrel í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkurar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu Enbrel í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnu sjúklingunum með iktsýki. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4 til 17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af Enbrel undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við Enbrel er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha),
ATC-flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikil cytókín í bólguferli iktsýki. Hækkad gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskeillum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufurma þar með talinna, T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cytókín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggigtar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnað af öðrum sameindum (t.d. cytókínar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðduðum samanburðarrannsóknnum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggigt, tveimur rannsóknnum á fullorðnum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknnum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknnum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun Enbrel í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Skammtar með 10 mg eða 25 mg af Enbrel eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýki með því að nota ACR- (American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærrí eftir 3 og 6 mánuði í Enbrel hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: Enbrel 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: Enbrel 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ Enbrel borið saman við lyfleysu á öllum tímupunktum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu Enbrel náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í Enbrel hópnum kom

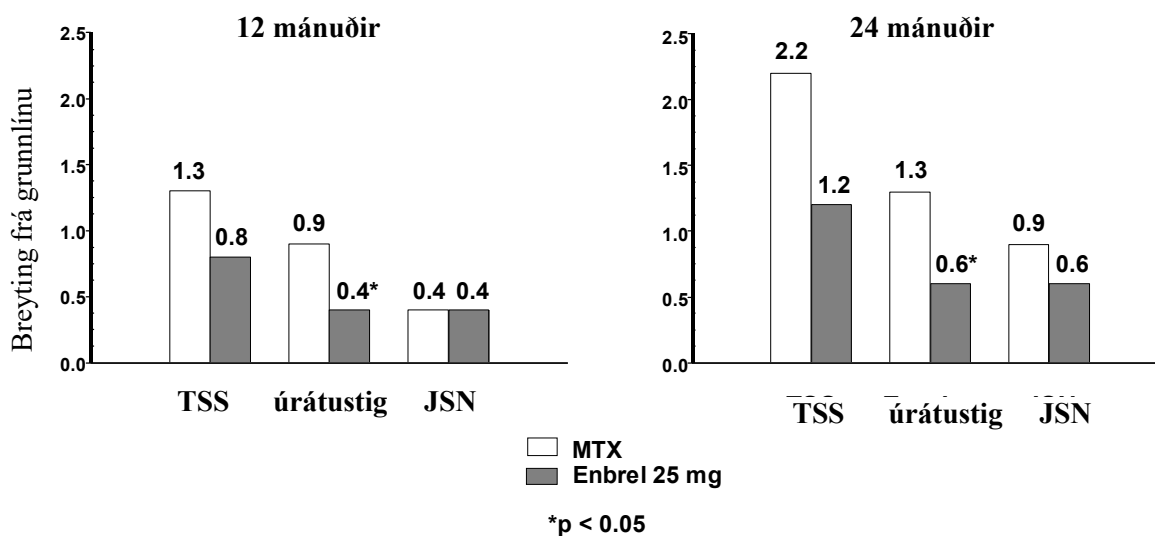
klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsþrótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í Enbrel hópnunum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með Enbrel var hætt, komu liðbólguþekkingar almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við Enbrel hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með Enbrel. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með Enbrel.

Virgni Enbrel var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og Enbrel 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 til 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með Enbrel 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af Enbrel 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Enbrel 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úrátustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og Enbrel 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: Enbrel borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með Enbrel og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með Enbrel og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| ACR svörun^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% †,ϕ |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% †,ϕ |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% †,ϕ |
| DAS | | | |
| Upphaflegt mat ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Mat í viku 52 ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3†,ϕ |
| Rénun ^c | 14% | 18% | 37%†,ϕ |
| HAQ | | | |
| Upphafsgildi | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Gildi í viku 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8†,ϕ |

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

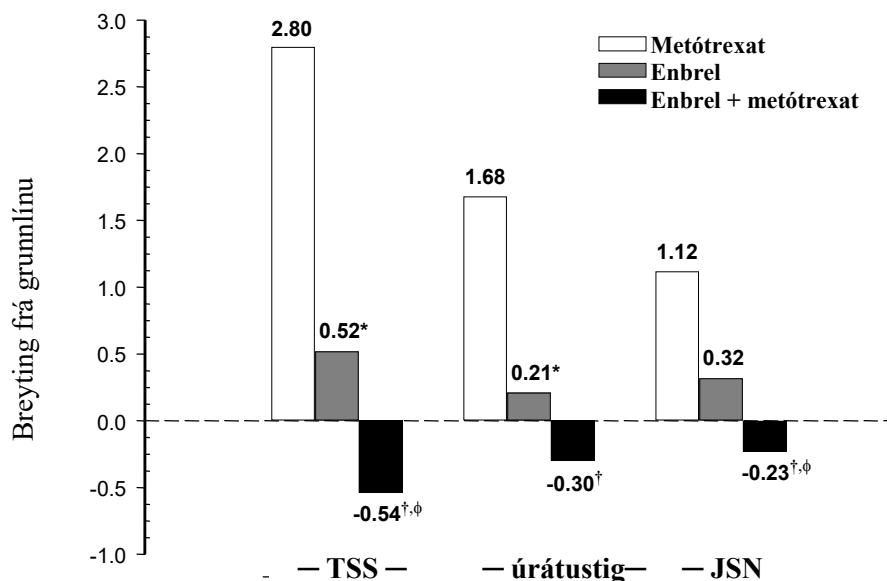
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6.

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við metótrexat

ϕ = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við Enbrel

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá Enbrel hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = p < 0,05 Enbrel borið saman við metótrexat,

† = p < 0,05 Enbrel + metótrexat borið saman við metótrexat og

ϕ = p < 0,05 Enbrel + metótrexat borið saman við Enbrel

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir Enbrel einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu Enbrel samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu Enbrel eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á Enbrel einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg Enbrel einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg Enbrel tvisvar í viku. Öryggi og virkni Enbrel sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar. Inndæling með einum skammti af 50 mg/ml jafngildir tveimur samtímis inndælingum af 25 mg/ml.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni Enbrel var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjöllídagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) skemmandi liðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis-like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellusóra með markhúðskemmdum ≥ 2 cm í þvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%), og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af Enbrel eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru sýnd sem prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu svörun 20, 50 og 70 samkvæmt ACR og þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

| Svörun hjá sóragigt | % sjúklinga | |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| | Lyfleysa n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Mánuður 3 | 15 | 59 ^b |
| Mánuður 6 | 13 | 50 ^b |
| ACR 50 | | |
| Mánuður 3 | 4 | 38 ^b |
| Mánuður 6 | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| Mánuður 3 | 0 | 11 ^b |
| Mánuður 6 | 1 | 9 ^c |

Svörun hjá sóragigtar sjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu

| Svörun hjá sóragigt | % sjúklinga | |
|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| | Lyfleysa n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| PsARC | | |
| Mánuður 3 | 31 | 72 ^b |
| Mánuður 6 | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg Enbrel undir húð tvisvar í viku

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

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

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu Enbrel var klínísk svörun augljós við fyrstu endurkomu (4 vikur) og viðhélst allan meðferðartímann þ.e.a.s. í 6 mánuði. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með Enbrel samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (73% vs. 47%, í sömu röð; $p \leq 0,001$). Áhrif Enbrel á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á fjölliða liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í samhverfum liðum.

Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS

| Tími | Lyfleysa (n = 104) | Etanercept (n = 101) |
|------------|-----------------------|---------------------------|
| Mánuður 12 | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SF = staðalfrávik

a. $p = 0,0001$.

Enbrel meðferð leiddi til bættrar hreyfgetu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur hélst við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni Enbrel hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis skemmandi liðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð með 50 mg skammtaáætlun einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggikt

Virkni Enbrel við hryggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af Enbrel tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með Enbrel. Stærsta rannsóknin (n=277) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi ≥ 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi ≥ 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skömmtum. Sjúklingar með stífa hryggjarliði í allri hryggjarsúlunni voru ekki teknir með í rannsóknina. Gefnir voru 25 mg

skammtar af Enbrel (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysa, undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var $\geq 20\%$ framför í að minnsta kosti 3 af þeim 4 mengjum (domains) sem lágu til grundvallar við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólgur) og að ekki hafi orðið afturför í því mengi sem eftir var. Stuðst var við sömu skilyrði við ASAS 50 og 70 og miðað við 50% eða 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með Enbrel til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu | | |
|---|---------------------|-------------------|
| | % sjúklinga | |
| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum | Lyfleysa N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 vikur | 22 | 46 ^a |
| 3 mánuðir | 27 | 60 ^a |
| 6 mánuðir | 23 | 58 ^a |
| ASAS 50 | | |
| 2 vikur | 7 | 24 ^a |
| 3 mánuðir | 13 | 45 ^a |
| 6 mánuðir | 10 | 42 ^a |
| ASAS 70 : | | |
| 2 vikur | 2 | 12 ^b |
| 3 mánuðir | 7 | 29 ^b |
| 6 mánuðir | 5 | 28 ^b |
| a: $p < 0,001$, Enbrel vs. lyfleysa | | |
| b: $p = 0,002$, Enbrel vs. lyfleysa | | |

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu Enbrel, var klínísk svörun greinileg við fyrstu endurkomu (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktarrannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Rannsókn 1

Virkni Enbrel hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í

a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblindra tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu Enbrel 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgu við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með Enbrel. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörðun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

| Tvíblind klínísk svörðun í viku 12 | Lyfleysa N=106 til 109* | Enbrel N=103 til 105* |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS sjúkdómshlé að hluta til | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ og c: $< 0,05$ fyrir Enbrel annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu Enbrel (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) ($p < 0,001$). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel.

Hjá sjúklingum sem fengu Enbrel var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörðun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu Enbrel var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgujúkdóms.

Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með Enbrel hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSpa sem náðu viðunandi svörðun (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C-reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólgujúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólga samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eða jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu Enbrel 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörðun eða óþol við

meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu ≥ 1 endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þáttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram Enbrel meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfræðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með Enbrel (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1), $p < 0,0001$.

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Enbrel er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum sem í boði eru.

Virgni Enbrel miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsinn til svæsinn psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera Enbrel beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni Enbrel verið metið í fjórum slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknunum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknunum var aðalendapunktur verkunar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu Enbrel 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Enbrel var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelld í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áður nefndum þremur Enbrel skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá Enbrel (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg Enbrel tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með Enbrel (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í Enbrel hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

| Svörun (%) | Rannsókn 2 | | | | Rannsókn 3 | | | | Rannsókn 4 | | |
|--|--------------------------------|--|---|--|---|----------------------------|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Lyfleysa n = 166 vika 12 | -----Enbrel----- | | | | Lyfleysa n = vika 12 | -----Enbrel----- | | Lyfleysa n = 46 vika 12 | -----Enbrel----- | |
| | | 25 mg 2x viku n = 162 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 162 vika 24 ^a | 25 mg 2x viku n = 164 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 164 vika 24 ^a | | 25 mg 2x viku n = 193 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 196 vika 12 | | 50 mg 1x viku n = 96 vika 12 | 50 mg 1x viku n = 90 vika 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , hreint eða svo til hreint | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

* $p \leq 0,0001$ borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk Enbrel 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versunar ($PASI \geq 150\%$ frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með Enbrel hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan Enbrel skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Enbrel í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) ($p < 0,0001$). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem Enbrel var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn Enbrel

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun Enbrel í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölliðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni (< 0,2 mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af Enbrel gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með Enbrel eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni, og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á Enbrel aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu Enbrel en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á Enbrel héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá Enbrel í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með Enbrel ($n=103$), meðferðar með Enbrel ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar

algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn (n=127), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) Enbrel í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggisnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu 84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka Enbrel, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítills/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota Enbrel eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun Enbrel (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka Enbrel gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörun. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun Enbrel var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítills gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggisnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af Enbrel eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni Enbrel var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4 -17 ára með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í Enbrel hópinn höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

| | Enbrel 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106) | Lyfleysa (N = 105) |
|---|---|-------------------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var endurslembiraðað til að fá Enbrel. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni Enbrel 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af Enbrel var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásog

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir stakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærra en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af Enbrel undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($n=21$) var C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l og AUC var 297 $\text{mg}\cdot\text{klst./l}$ og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg Enbrel tvisvar í viku ($n=16$) var C_{max} 2,6 mg/l, C_{min} 1,4 mg/l og AUC var 316 $\text{mg}\cdot\text{klst./l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercept 50 mg/ml jafngilti tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi 466 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($N=154$) og 474 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf Enbrel svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um metnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrarstarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með greiningu á styrk etanercepts í sermi. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum 65 til 87 ára voru svipuð og hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á Enbrel á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg Enbrel/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttiferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 til 17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum Enbrel var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að Enbrel sé ekki skaðlegt fyrir erfðaeefni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum Enbrel og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

Enbrel olli ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eituráhrif í músum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC) byggt á sermiþéttni sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósa
Natríum klóríð
L-arginín hýdróklóríð
Natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat
Natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Það má geyma Enbrel við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Geymið áfyllta lyfjapenna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Áfylltur lyfjapenni inniheldur 25 mg áfyllta Enbrel sprautu. Sprautan inni í lyfjapennanum er gerð úr glæru gleri af gerð 1 með nál úr ryðfríu stáli af nálarstærð 27, nálarhulstur úr gúmmí og plastbullu. Nálarhlífin á áfyllta lyfjapennanum inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex afleiða). Sjá kafla 4.4.

Hver askja inniheldur 4, 8, eða 24 áfyllta lyfjapenna með Enbrel og 4, 8 eða 24 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg áfyllta Enbrel sprautu. Sprautan inni í lyfjapennanum er gerð úr glæru gleri af gerð 1 með nál úr ryðfríu stáli af nálarstærð 27, nálarhulstur úr gúmmí og plastbullu. Nálarhlífin á áfyllta lyfjapennanum inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex afleiða). Sjá kafla 4.4.

Hver askja inniheldur 2, 4, eða 12 áfyllta lyfjapenna með Enbrel og 2, 4 eða 12 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Áður en Enbrel er gefið á að leyfa Enbrel einnota áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita (um það bil 15 til 30 mínútur). Ekki á að fjarlægja nálarhulstrið á meðan áfyllti lyfjapenninn nær stofuhita. Ef litið er í

skoðunargluggann skal lausnin vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hálfgagnsæjar eða hvítar próteinagnir.

Leiðbeiningar um gjöf má finna í fylgiseðli (kafla 7 „Notkunarleiðbeiningar“).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg stungulyf lausn, í áfylltum lyfjapenna

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. febrúar 2000

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Enbrel 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn til notkunar fyrir börn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af etanercept. Eftir blöndun inniheldur lausnin 10 mg/ml af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatekni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn).

Stungulyfsstofninn er hvítur. Leysirinn er tær, litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglíngum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglíngum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Enbrel skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á sjálfvakinni barnaliðagigt eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel sjúklingakort.

Skammtar

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Börn

10 mg pakkningin er ætluð fyrir börn sem eiga að fá 10 mg eða lægri skammta. Hvert hettuglas með Enbrel 10 mg skal einungis nota einu sinni fyrir einn sjúkling og afgangi skal fargað.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga á að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakin barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Enbrel ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Enbrel er gefið með inndælingu undir húð. Leysa þarf Enbrel stungulyfsstofn í 1 ml af leysi fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning Enbrel hettuglassins og lyfjagjöf eftir blöndun eru gefnar í fylgiseðli, kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Enbrel í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð (eða tilgreint) með skýrum hætti, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Enbrel, á meðan og eftir meðferð með Enbrel, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á Enbrel (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og snikjudýra (þ.m.t. frumdýra). Í sumum tilfellum uppgötvuðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum)

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Enbrel stendur. Hætta skal meðferð með Enbrel ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Enbrel meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm, sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel.

Áður en hafin er meðferð með Enbrel, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berklasýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem er alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Enbrel meðferð ef virk berklasýking er greind. Ef dulin berklasýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berklasýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Enbrel og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Enbrel meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Enbrel meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokku samhliða, þ. á m. Enbrel. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru anti-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Enbrel hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Enbrel er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá Enbrel. Nota skal Enbrel með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf Enbrel og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð (neutropenia) samanborið við Enbrel gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Enbrel og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd Enbrel gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Enbrel og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbragð.

Gúmmilokið á enda sprautunnar með leysi inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum þegar það er handleikið eða þegar Enbrel er gefið einstaklingi sem vitað er að sé, eða er hugsanlega með ofnæmi fyrir latex.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið Enbrel geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Enbrel og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjósta- og lungnakrabbamein og eitilæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eitilæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilfellin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eitilæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eitilæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglíngum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar \leq 18 ára aldur), að meðtöldu Enbrel. Um helmingur tilvika voru eitilæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglíngum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið Enbrel. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu Enbrel miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Enbrel. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á Enbrel. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímis meðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið Enbrel svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títer var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títer samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið Enbrel. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Enbrel getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á Enbrel meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á Enbrel meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekur grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölva) á meðan Enbrel meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Enbrel.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilla með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgu fjöltaugakvilli, afmýlandi fjöltaugakvilli og fjöhlreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með Enbrel hjá

sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Enbrel er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með Enbrel og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi Enbrel við samtímis notkun annarra sjúkdómstemplandi gigtarlyfja.

Notkun Enbrel samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Enbrel hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakabátta, hjá sjúklingum sem eru að taka Enbrel. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (<0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun Enbrel í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrr en áætlað var vegna skorts á virkni. Niðurstöður, sem eru þó ekki endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versnunar hjartabilunar í sjúklingum á Enbrel meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu Enbrel eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist Enbrel ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með Enbrel var marktækt hærri eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Enbrel við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Enbrel er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel til viðbótar við hefðbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni Enbrels gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Enbrel til meðhöndlunar á Wegeners-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með Enbrel hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggikt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu Enbrel, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetningar

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir áður en meðferð með Enbrel hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með Enbrel samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Enbrel eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu Enbrel og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á Enbrel meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með Enbrel og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækkun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með Enbrel eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar Enbrel hefur verið gefið samtímis glúkórtikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Enbrel meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kanínum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærri við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hætta á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Enbrel á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu Enbrel á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Enbrel.

Brjóstgjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstgjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstgjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotnar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikum eftir að brjóstgjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermispéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eituráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enbrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt eru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum (sjá að neðan, Aukaverkanir hjá fullorðnum með iktsýki). Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvæf eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu á meðan 3 mánaða meðferð með Enbrel stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki sýkinga var eins hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á Enbrel í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu Enbrel í 3 mánuði en hjá þeim 349 fullorðnu sjúklingum með iktsýki. Þar með talið var höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár) og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Fullorðnir

Aukaverkanir hjá fullorðnum

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndurnarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun Enbrel. TNF-blokkar, eins og Enbrel, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun Enbrel, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eitilæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við Enbrel notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|--|---|---|--|--|-----------------------------------|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)* | | Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)* | Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdyra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)* | | Endurvakning lifrabólgu B, listeria |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ) | | | Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4) | Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði | | Bjálkakrabba mein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi-sarkmein |
| Blóð og eitlar | | | Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð | Blóðfrumnafæð* | Vanmynd unarblóðleysi* | Traffrumnager með rauðkornaáti, (stóratfrumuvi rkjunarheilken ni) [†] |
| Ónæmiskerfi | | Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefnamyndun* | Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)) | Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis) | | Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis) |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar ≥ 1/10 | Algengar ≥ 1/100 til < 1/10 | Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100 | Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000 | Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000 0 | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|---|--|-----------------------------------|--|
| Taugakerfi | Höfuðverkur | | | Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænisiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjöntaugarþroti og þverrofsmænuþolga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog | | |
| Augu | | | Æðahjúpsbólga, hvítubólga | | | |
| Hjarta | | | Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4) | Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4) | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | | | Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)* | | |
| Meltingarfæri | | | Bólgsjúkdómur í þörmum | | | |
| Lifur og gall | | | Hækkuð lifrarením* | Sjálfsnæmislifrabólga* | | |
| Húð og undirhúð | | Kláði, útbrot | Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot | Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaroði, húðskæningsviðbrögð | Eitrunardr eplos í húðþekju | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | | Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni | | |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar ≥ 1/10 | Algengar ≥ 1/100 til < 1/10 | Sjaldgæfar ≥ 1/1.000 til < 1/100 | Mjög sjaldgæfar ≥ 1/10.000 til < 1/1.000 | Koma örsjaldan fyrir < 1/10.000 | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|---|--|-----------------------------|----------------------------------|--|---------------------------------|--|
| Nýru og þvagfæri | | | | Nýrnahnoðrabólga | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)* | Hiti | | | | |

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum hér fyrir neðan.

† Vinsamlegast sjáið undirkaflann „Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt“ hér að ofan.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu (129) ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Enbrel sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með Enbrel og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sóragigtarsjúklingum í Enbrel meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærrí tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í Enbrel hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörun á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Enbrel viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með Enbrel. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartapelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu,

nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel einu sér eða metótrexati einu sér eða Enbrel og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með Enbrel og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með Enbrel og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaproti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun Enbrel; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með Enbrel í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Enbrel geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við Enbrel, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu Enbrel. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til ífarandi sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapunnta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($\geq 1:40$) hærra í Enbrel hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu Enbrel samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á Enbrel á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtímameðferðar á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafeð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafeð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með

etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með Enbrel og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærrí en hjá sjúklingum sem fengu Enbrel eitt sér og 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga < 1.000/mm³). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrarbólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrarbólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Sjá samantekt á öryggi hér að framan.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af Enbrel undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við Enbrel er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha), ATC-flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikið cýtókín í bólguferli iktsýki. Hækkað gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskekkjum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufruma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og

lymfotoxin eru bólguörvandi cýtókín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotoxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggiktar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnað af öðrum sameindum (t.d. cýtókínar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr þremur rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt, einni rannsókn hjá börnum með skellupsoriasis, fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með iktsýki og fjórum rannsóknum hjá fullorðnum með skellupsoriasis.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun Enbrel í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölliðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni (< 0,2 mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af Enbrel gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með Enbrel eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á Enbrel aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Meðal endurkomutími sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu Enbrel en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á Enbrel héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá Enbrel í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með Enbrel (n=103), meðferðar með Enbrel ásamt metótrexati (n=294) og einlyfjameðferðar með metótrexati (n=197) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn (n=127), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) Enbrel í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggisnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu 84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka Enbrel, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítills/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota Enbrel eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun Enbrel (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka Enbrel gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörum. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynnt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun Enbrel var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítills gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggisnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af Enbrel eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni Enbrel var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4-17 ára með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörum með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í Enbrel hópinn höfðu fengið jákvæða svörum í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

| | Enbrel 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106) | Lyfleysa (N = 105) |
|---|---|-----------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var endurslembiraðað til að fá Enbrel. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni Enbrel 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af Enbrel var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun Enbrel í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstemplandi gigtarlyfjum. Skammtar með 10 mg eða 25 mg af Enbrel eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýki með því að nota ACR- (American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærri eftir 3 og 6 mánuði í Enbrel hópnun en í lyfleysuhópnun (ACR 20: Enbrel 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: Enbrel 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ Enbrel borið saman við lyfleysu á öllum tímáttum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

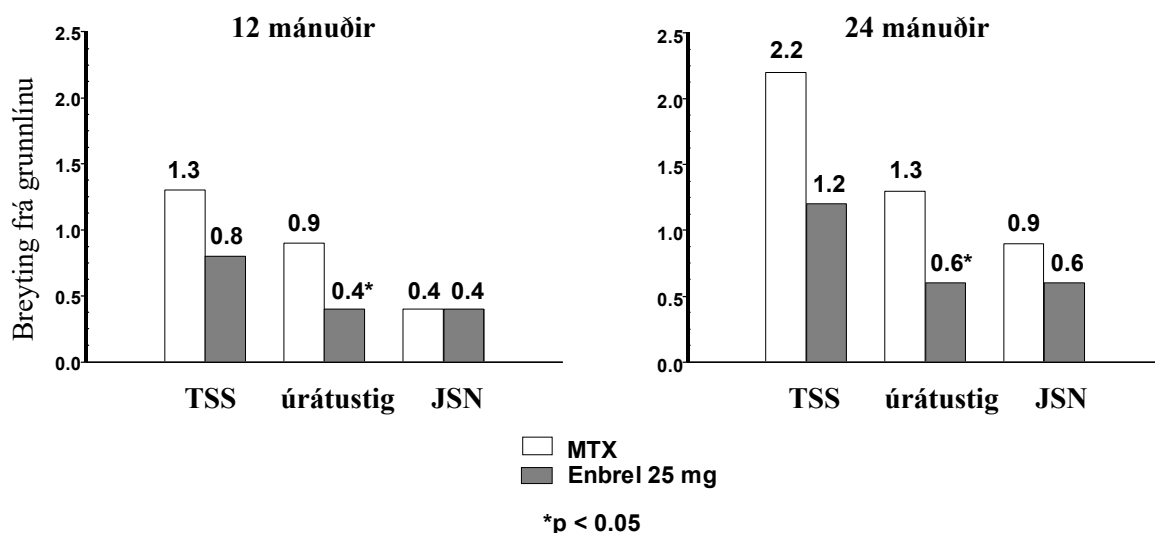
Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu Enbrel náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanborið við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnun. Hjá sjúklingum í Enbrel hópnun kom klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsprótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í Enbrel hópnun í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með Enbrel var hætt, komu liðbólgaeinkenni almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við Enbrel hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með Enbrel. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með Enbrel.

Virgni Enbrel var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og Enbrel 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 til 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með Enbrel 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af Enbrel 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Enbrel 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úrátustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og Enbrel 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: Enbrel borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með Enbrel og metótrexati sem byrjað var að nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með Enbrel og metótrexati hafði marktækt hærri ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá sjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár.

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| ACR svörun^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% †,ϕ |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% †,ϕ |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% †,ϕ |
| DAS | | | |
| Upphaflegt mat ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Mat í viku 52 ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,ϕ} |
| Rénun ^c | 14% | 18% | 37% ^{†,ϕ} |
| HAQ | | | |
| Upphafsgildi | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Gildi í viku 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,ϕ} |

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

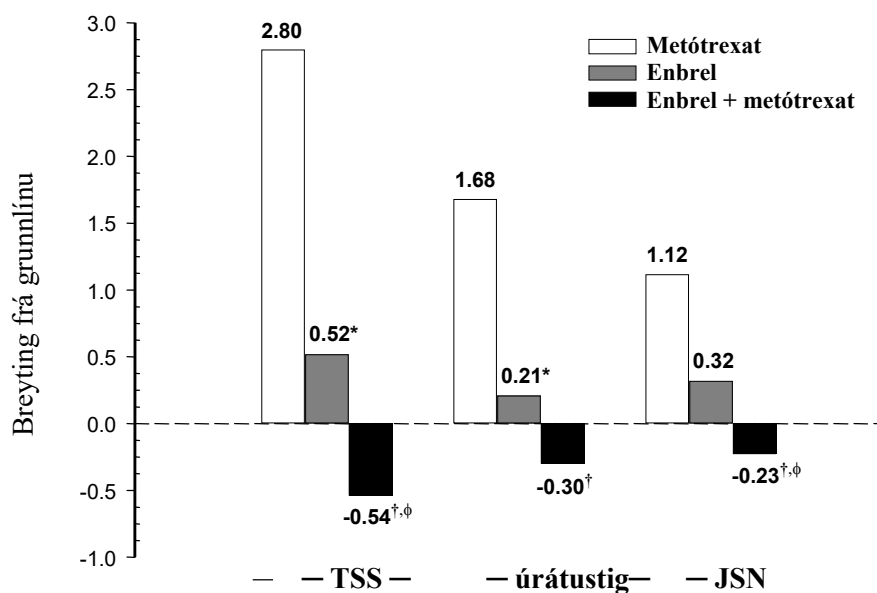
c: Rénun skilgreind sem DAS <1,6.

† = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við metótrexat

ϕ = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við Enbrel

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá Enbrel hópnunum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = $p < 0,05$ Enbrel borið saman við metótrexat, † = $p < 0,05$ Enbrel + metótrexat borið saman við metótrexat og $\phi = p < 0,05$ Enbrel + metótrexat borið saman við Enbrel

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir Enbrel einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði. Hærra hjá þeim sem fengu Enbrel samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu Enbrel eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á Enbrel einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg Enbrel einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg Enbrel tvisvar í viku. Öryggi og virkni Enbrel sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar.

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Enbrel er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum sem í boði eru.

Virkni Enbrel miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsinum til svæsinum psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera Enbrel beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni Enbrel verið metið í fjórum slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknum

var aðalendapunktur verkunar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörum)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu Enbrel 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Enbrel var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áðurnefndum þremur Enbrel skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá Enbrel (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg Enbrel tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörum í hópnum sem meðhöndlaður var með Enbrel (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í Enbrel hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan

Svörum hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

| Svörum (%) | Rannsókn 2 | | | | Rannsókn 3 | | | | Rannsókn 4 | | |
|--|--------------------------------|--|---|--|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Lyfleysa n = 166 vika 12 | -----Enbrel----- | | | | Lyfleysa n = 193 vika 12 | -----Enbrel---- | | Lyfleysa n = 46 vika 12 | -----Enbrel----- | |
| | | 25 mg 2x viku n = 162 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 162 vika 24 ^a | 25 mg 2x viku n = 164 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 164 vika 24 ^a | | 25 mg 2x viku n = 196 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 196 vika 12 | | 50 mg 1x viku n = 96 vika 12 | 50 mg 1x viku n = 90 vika 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , hreint eða svo til hreint | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

* $p < 0,0001$ borið saman við lyfleysu.

a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk Enbrel 25 mg tvisvar sinnum í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel kom fram marktæk svörum miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum

eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versunar (PASI \geq 150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með Enbrel hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan Enbrel skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Enbrel í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) ($p < 0,0001$). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem Enbrel var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn Enbrel

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrarástarfsemi

EKKI kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrarástarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á Enbrel á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg Enbrel/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttiferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 til 17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

Fullorðnir

Frásog

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir einstakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærra en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af Enbrel undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($n=21$) var C_{\max} 2,4 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l og AUC var $297 \text{ mg}\cdot\text{klst./l}$ og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg Enbrel tvisvar í viku ($n=16$) var C_{\max} 2,6 mg/l, C_{\min} 1,4 mg/l og AUC var $316 \text{ mg}\cdot\text{klst./l}$. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercept 50 mg/ml jafngildi tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggigt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi $466 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($N=154$) og $474 \mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$), í þeirri röð.

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7.6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf Enbrel svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um metnun á útskilnaði á skammtabilinu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum Enbrel var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að Enbrel sé ekki skaðlegt fyrir erfðaeefni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum Enbrel og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

Enbrel olli ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eituráhrif í músum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eituráhrifum eða sýna fram á að eituráhrif í einstökum marklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC), byggt á sermispéttni, sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

Mannítól (E421)
Súkrósa
Trómetamól.

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði, á að nota lausnina strax. Sýnt hefur verið fram á að lyfið viðheldur eðlis- og efnafræðilegum stöðugleika í 6 tíma við hita allt að 25°C þegar búið er að leysa það upp.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Það má geyma Enbrel við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Varðandi varúðarreglur við geymslu fyrir uppleyst lyf, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri (2 ml, gler af tegund I) með gúmmítappa, álhettu og plasthlíf. Með Enbrel koma einnota áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf. Sprauturnar eru glersprautur, tegund I gler.

Sprautulokið inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex) (sjá kafla 4.4). Öskjur innihalda 4 hettuglös með Enbrel, 4 áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf, 4 nálar, 4 millistykki fyrir hettuglös og 8 sprittklúta.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Enbrel er leyst upp í 1 ml af vatni fyrir stungulyf fyrir notkun og gefið sem inndæling undir húð. Lausnin á að vera tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, laus við kekki, flögur og korn. Það er eðlilegt að eitthvað sitji eftir af hvíttri froðu í hettuglasinu. Ekki á að nota Enbrel ef allt duftið í glasinu hefur ekki náð að leysast upp innan 10 mínútna. Byrjið þá aftur með nýju glasi.

Leiðbeiningar um meðhöndlun og gjöf uppleysts Enbrel hettuglass má sjá í kafla 7 í fylgiseðli „Notkunarleiðbeiningar“.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/99/126/022

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. febrúar 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara
Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

2. INNIHALDSLÝSING

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Hver rörlykja fyrir skammtara inniheldur 25 mg af etanercept.

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Hver rörlykja fyrir skammtara inniheldur 50 mg af etanercept.

Etanercept er TNF (Tumor Necrosis Factor) viðtaka-p75Fc samruna prótein eins og það kemur fyrir í mönnum, sem framleitt er með samrunaerfðatekni (recombinant DNA) í ræktuðum eggjastokksfrumum úr kínaverskum hömstrum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

Enbrel ásamt metótrexati er ætlað til meðferðar á meðal svæsinni til svæsinni virkri iktsýki hjá fullorðnum þegar svörun við sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum (DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs), þar með talið metótrexati (nema frábending sé fyrir notkun þess), er ófullnægjandi.

Enbrel má gefa sem einlyfjameðferð ef metótrexat þolist ekki eða þegar áframhaldandi meðferð með metótrexati hentar ekki.

Enbrel er einnig notað í meðhöndlun á alvarlegri, virkri iktsýki hjá fullorðnum, þar sem einkenni fara versnandi og ekki hefur verið meðhöndlað áður með metótrexati.

Sýnt hefur verið fram á með röntgenmyndum, að Enbrel eitt sér eða í samsettri meðferð með metótrexati hægir á þróun skemmda á liðum og bætir hreyfigetu.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Meðhöndlun á fjölliðagigt (polyarthritis) (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti (rheumatoid factor)) og útbreiddri fáliðagigt (extended oligoarthritis) hjá börnum og unglingum frá 2 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á sóragigt hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað metótrexat.

Meðhöndlun á festumeinstengdri liðagigt (enthesitis-related arthritis) hjá unglíngum frá 12 ára aldri sem ekki hafa fengið viðunandi svörun með, eða hafa ekki þolað hefðbundna meðferð.

Sóragigt

Meðhöndlun á virkri og versnandi sóragigt hjá fullorðnum, þar sem svörun lyfjameðferðar hefur verið ófullnægjandi. Sýnt hefur verið fram á að að Enbrel bæti hreyfigetu hjá sjúklingum með sóragigt og hægi á þróun skemmda á liðum í útlimum, mælt með röntgenmynd hjá sjúklingum með fjölliða samhverfa undirflokkja sjúkdómsins.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Hryggigt (ankylosing spondylitis (AS))

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlega virka hryggigt, sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Meðhöndlun hjá fullorðnum með alvarlegan áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólgu-einkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs) á fullnægjandi hátt.

Skellupsoriasis

Meðhöndlun hjá fullorðnum einstaklingum með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (plaque psoriasis) sem hafa ekki svarað, hafa frábendingu gegn, eða óþol fyrir hefðbundnum meðferðum er taka til alls líkamans, þar með talið ciclósporín, metótrexat eða psóralen og útfjólubláir geislar af gerðinni UVA (PUVA) meðferðir (sjá kafla 5.1).

Skellupsoriasis hjá börnum

Meðhöndlun hjá börnum og unglíngum frá 6 ára aldri með langvinnan svæsinn skellupsoriasis sem svara ekki eða hafa óþol fyrir öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósmeðferðum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Enbrel skal hafin og framkvæmd undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á iktsýki, sjálfvakinni barnaliðagigt, sóragigt, hryggigt, áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, skellupsoriasis eða skellupsoriasis hjá börnum. Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel sjúklingakort.

Enbrel rörlykja fyrir skammtara er fáanleg í 25 mg og 50 mg styrkleika. Önnur lyfjaform Enbrel eru fáanleg í styrkleikunum 10 mg, 25 mg og 50 mg.

Skammtar

Iktsýki

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg einu sinni í viku sem sýnt hefur verið fram á að sé öruggt og virkt (sjá kafla 5.1).

Sóragigt, hryggigt og áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu

Ráðlagður skammtur er 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku eða 50 mg gefin einu sinni í viku.

Fyrirliggjandi upplýsingar fyrir allar ofangreindar ábendingar gefa til kynna að klínísk svörun næst yfirleitt innan 12 vikna meðferðar. Íhuga skal vandlega áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun innan þessara tímamarka.

Skellupsoriasis

Ráðlagður skammtur af Enbrel er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Einnig er hægt að gefa 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur, síðan ef nauðsynlegt er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku. Meðhöndlun með Enbrel skal haldið áfram þar til bati hefur komið fram, í allt að 24 vikur. Meðferð lengur en í 24 vikur getur hentað fyrir suma fullorðna sjúklinga (sjá kafla 5.1). Hætta skal meðhöndlun hjá þeim sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur. Fylgja skal sömu leiðbeiningum varðandi meðhöndlunartíma, ef um endurtekna meðferð er að ræða. Skammturinn skal vera 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að breyta skammtastærð.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammtastærð. Skammtar og lyfjagjöf eru þeir sömu og fyrir fullorðna á aldrinum 18-64 ára.

Börn

Enbrel skammtar fyrir börn eru byggðir á líkamsþyngd. Sjúklingar sem eru léttari en 62,5 kg skulu fá nákvæma skammta byggða á mg/kg með því að nota stungulyfsstofn og leysi fyrir stungulyf eða stungulyfsstofn, lausn (sjá skammta fyrir mismunandi ábendingar hér á eftir). Sjúklingar sem eru 62,5 kg eða meira, geta notað tilbúna áfylltar sprautur með föstum skammti, áfyllta lyfjapenna eða rörlykju fyrir skammtara.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enbrel hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjálfvakin barnaliðagigt

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg/kg (hámark 25 mg í einum skammti), gefið tvisvar í viku undir húð með 3-4 daga millibili eða 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku. Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna svörun eftir 4 mánuði.

Verið getur að hettuglös með 10 mg styrkleika séu hentugri til lyfjagjafar fyrir börn með fjölliða sjálfvakta barnaliðagigt sem vega minna en 25 kg.

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum á aldrinum 2 til 3 ára. Takmarkaðar öryggisupplýsingar úr sjúklingaskrá benda hins vegar til þess að öryggissnið hjá 2 til 3 ára börnum sé svipað og hjá fullorðnum og börnum 4 ára og eldri, við vikulega 0,8 mg/kg skammta undir húð (sjá kafla 5.1).

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 2 ára við ábendingunni sjálfvakinn barnaliðagigt.

Skellupsoriasis hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur er 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) gefið einu sinni í viku í allt að 24 vikur. Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum sem sýna enga svörun eftir 12 vikur.

Sé endurmeðferð með Enbrel ráðlögð á að fylgja leiðbeiningum hér að ofan varðandi meðferðarlengd. Skammturinn á að vera 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg í einum skammti) einu sinni í viku.

Notkun Enbrel á almennt ekki við hjá börnum yngri en 6 ára við ábendingunni skellupsoriasis.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð

Gefa skal allt innihald (0,5 ml fyrir 25 mg skammtastyrkinn eða 1 ml fyrir 50 mg skammtastyrkinn) rörlykjunnar fyrir skammtara með því að nota SMARTCLIC inndælingartækið til notkunar undir húð eingöngu. Hentugir stungustaðir eru meðal annars í kvið, framan á miðju læri eða ef umönnunaraðili gefur lyfið eingöngu í utanverðan upphandlegg.

Enbrel stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara er ætlað til notkunar einu sinni með SMARTCLIC tækinu. Að lokinni viðeigandi þjálfun í inndælingartækni getur sjúklingurinn sjálfur sprautað sig með því að nota SMARTCLIC tækið með einnota rörlykju fyrir skammtara telji lækurinn að það sé viðeigandi og sjúklingnum verður fylgt eftir eins og þörf er á. Lækurinn skal ræða við sjúklinginn hvaða lyfjaform stungulyfsins hentar best.

Við lyfjagjöf skal fylgja notkunarleiðbeiningum aftast í fylgiseðlinum og í notendahandbók sem fylgir SMARTCLIC tækinu (sjá kafla 6.6). Nákvæmar leiðbeiningar varðandi óviljandi frávik frá skömmtun eða tímasetningu lyfjagjafa, þ.m.t. gleymdir skammtar, er að finna í kafla 3 í fylgiseðli.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sýklasótt eða hætta á sýklasótt.

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með Enbrel í sjúklingum sem eru með sýkingar, þar með talið langvinnar eða staðbundnar sýkingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð (eða tilgreint) með skýrum hætti, í sjúkraskrá sjúklingsins.

Sýkingar

Athuga skal hvort sjúklingur fái sýkingu fyrir meðferð með Enbrel, á meðan og eftir meðferð með Enbrel, þar sem tekið er tillit til þess að meðal helmingunartími brotthvarfs etanercepts er um það bil 70 klukkustundir (frá 7 til 300 klukkustunda).

Greint hefur verið frá alvarlegum sýkingum, sýklasótt, berklum og tækifærissýkingum þar með talið ífarandi sveppasýkingum, listeríusýkingum og legionellusýkingum í tengslum við notkun á Enbrel (sjá kafla 4.8). Þessar sýkingar voru af völdum baktería, mýkóbaktería, sveppa, vírusa og sníkjudýra (þ.m.t. frumdyra). Í sumum tilfellum uppgötvaðust þessar sýkingar ekki, sérstaklega sveppa- og aðrar tækifærissýkingar sem leiddi til tafar á viðeigandi meðferð og jafnvel dauða. Við skoðun á sjúklingum með tilliti til sýkinga skal meta hættu vegna vissra tækifærissýkinga (svo sem útsetningu fyrir landlægum sveppasýkingum).

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá sýkingu meðan á meðferð með Enbrel stendur. Hætta skal meðferð með Enbrel ef sjúklingurinn fær alvarlega sýkingu meðan á meðferð stendur. Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar hefur ekki verið metið. Læknar eiga að sýna sérstaka aðgát varðandi Enbrel meðferð hjá sjúklingum með sögu um endurteknar sýkingar eða með undirliggjandi sjúkdóm, sem gæti gert þá viðkvæmari fyrir sýkingum, s.s. langt gengin eða illa meðhöndluð sykursýki.

Berklar

Greint hefur verið frá tilfellum virkra berkla, þar með talið dreifberklar og berklar utan lungna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel.

Áður en hafin er meðferð með Enbrel, skulu allir sjúklingar vera metnir með tilliti til virkrar og dulinnar berkla-sýkingar. Þessi athugun skal fela í sér nákvæma sjúkrasögu ásamt sögu einstaklingsins um berkla eða hugsanlega snertingu við berkla og fyrri og/eða núverandi ónæmisbælandi meðferð. Viðeigandi greiningarpróf, þ.e. berklapróf á húð og röntgenmynd af brjóstholi, á að framkvæma hjá öllum sjúklingum (taka skal tillit til staðbundinna leiðbeininga). Mælt er með að framkvæmd þessara prófa sé skráð í sjúklingakortið. Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á hættuna á ranglega neikvæðu berklaprófi á húð, sérstaklega hjá sjúklingum sem er alvarlega veikir eða ónæmisbældir.

Ekki má hefja Enbrel meðferð ef virk berkla-sýking er greind. Ef dulin berkla-sýking er greind, verður að hefja meðferð við dulinni berkla-sýkingu með berklameðferð, áður en hafin er meðferð með Enbrel og í samræmi við leiðbeiningar á hverjum stað. Meta skal vandlega ávinning umfram áhættu við Enbrel meðferð, í þessum tilfellum.

Upplýsa skal alla sjúklinga um að leita sér læknishjálpar ef einkenni um berkla (t.d. viðvarandi hósti, megrun/þyngdartap, vægur sótthiti) koma fram á meðan eða eftir Enbrel meðferð.

Endurvakning lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem höfðu áður sýkst af lifrabólguveiru B og fengið TNF-blokka samhliða, þ. á m. Enbrel. Þar á meðal voru tilkynningar um endurvakningu lifrabólgu B hjá sjúklingum sem voru and-HBc jákvæðir en HBsAg-neikvæðir. Framkvæma skal prófanir fyrir lifrabólguveiru B sýkingu hjá sjúklingum áður en meðferð með Enbrel hefst. Hjá sjúklingum sem reynast jákvæðir fyrir lifrabólgu B sýkingu er mælt með að samráð sé haft við lækni með sérþekkingu á meðferð lifrabólgu B. Gæta skal varúðar þegar Enbrel er gefið sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Fylgjast skal með þessum sjúklingum hvað varðar einkenni virkrar lifrabólguveiru B sýkingar allan meðferðartímann og í nokkrar vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um meðhöndlun sjúklinga sem eru sýktir af lifrabólguveiru B í veirulyfjameðferð samhliða meðferð með TNF-blokkum. Hætta skal meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem þróa með sér lifrabólguveiru B sýkingu og hefja viðeigandi veirulyfjameðferð ásamt stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Versnun lifrabólgu C

Tilkynnt hefur verið um versnun lifrabólgu C hjá sjúklingum sem fá Enbrel. Nota skal Enbrel með varúð hjá sjúklingum með sögu um lifrabólgu C.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Samtímis gjöf Enbrel og anakinra hefur verið tengd aukinni hættu á alvarlegum sýkingum og daufkyrningafæð (neutropenia) samanborið við Enbrel gjöf eingöngu. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning með þessari samsetningu. Ekki er mælt með samtímis gjöf Enbrel og anakinra (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð hafa oft verið tengd Enbrel gjöf. Ofnæmisviðbrögð hafa m.a. verið ofsabjúgur og ofsakláði; alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fyrir. Hætta skal strax meðferð með Enbrel og hefja viðeigandi meðferð ef upp kemur eitthvert alvarlegt ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbragð.

Nálarhettan á rörlykju fyrir skammtara inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum þegar það er handleikið eða þegar Enbrel er gefið einstaklingi sem vitað er að sé með eða er hugsanlega með ofnæmi fyrir latex.

Nálarhulstrið á áfylltu sprautunni í rörlykju fyrir skammtara inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Sjúklingar eða umönnunaraðilar skulu hafa samband við lækni eða heilbrigðisstarfsmann áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur nálarhulstrið eða ef sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.

Ónæmisbæling

Mögulegt er að TNF blokkar, þar með talið Enbrel geti haft áhrif á varnir hýsilsins gegn sýkingum og meinvörpum þar sem TNF hefur áhrif á sýkingar og temprar ónæmissvörun frumna. Í rannsókn sem framkvæmd var á 49 fullorðnum iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, kom ekkert fram sem studdi hömlun á seinkomnu ofnæmi, lækkun á immúnóglóbúlín styrk eða breytingu á fjölda svarfrumna.

Tveir sjúklingar með sjálfvakta barnaliðagigt fengu hlaupabólu og merki um heilahimnubólgu án sýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga. Sjúklingar sem eru í verulegri smithættu af hlaupabólu eiga að hætta tímabundið á meðferð með Enbrel og huga skal að fyrirbyggjandi meðferð með hlaupabólu immúnóglóbúlíni.

Öryggi og virkni Enbrel hjá sjúklingum með ónæmisbælingu hefur ekki verið metin.

Illkynja æxli og illkynja eítílfrumufjölgun

Illkynja æxli og blóðmyndandi (að undanskildu krabbameini í húð)

Tilkynningar um mismunandi illkynja sjúkdóma (þar með talin brjóst- og lungnakrabbamein og eítílæxli) hafa borist eftir að lyfið var markaðssett (sjá kafla 4.8).

Í samanburðarluta klínískra rannsókna á TNF-blokkandi lyfjum, hafa fleiri tilfelli eítílæxla fundist meðal sjúklinga sem fá TNF-blokka en hjá sjúklingum í samanburðarhópi. Tilföllin voru þó fá og eftirlitstímabilið hjá lyfleysusjúklingum var styttra en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TNF-blokka. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik hvítblæðis hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka. Aukin grunnhætta er á eítílæxlum og hvítblæði hjá sjúklingum með iktsýki sem eru með langvarandi, mjög virkan bólgusjúkdóm sem gerir áhættumatið flóknara.

Byggt á núverandi þekkingu er ekki hægt að útiloka hættu á myndun eítílæxla, hvítblæðis eða annarra illkynja blóðmyndandi sjúkdóma eða illkynja æxla hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TNF-blokkandi lyfi. Gæta skal varúðar þegar verið er að íhuga meðferð með TNF-blokka handa sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða þegar verið er að íhuga áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér illkynja sjúkdóm.

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóma, suma banvæna, hjá börnum, unglungum og ungu, fullorðnu fólki (að 22 ára aldri) sem fengu TNF-blokka (upphaf meðferðar ≤ 18 ára aldur), að meðtöldu Enbrel. Um helmingur tilvika voru eítílæxli. Önnur tilvik spönnuðu ýmsa illkynja sjúkdóma, þar á meðal mjög sjaldgæf illkynja mein sem yfirleitt tengjast ónæmisbælingu. Ekki er hægt að útiloka hættu á að illkynja sjúkdómar þróist hjá börnum og unglungum sem fá TNF-blokka.

Krabbamein í húð

Greint hefur verið frá krabbameini í húð, bæði sortuæxli og ekki-sortuæxli (NMSC) hjá sjúklingum sem fengu TNF-blokka, þar með talið Enbrel. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá tilfellum af bjálkakrabbameini (Merkel cell carcinoma) hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Mælt er með reglulegri skoðun húðar hjá öllum sjúklingum, sérstaklega hjá þeim sem eru í aukinni hættu á krabbameini í húð.

Með því að sameina niðurstöður úr klínískum rannsóknum komu fram fleiri tilfelli krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu Enbrel miðað við samanburðarhóp, sérstaklega hjá sjúklingum með psoriasis.

Bólusetning

Lifandi bóluefni á ekki að gefa samtímis Enbrel. Engar upplýsingar eru til um smit frá lifandi bóluefni í sjúklingum sem eru á Enbrel. Í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sóragigt, fengu 184 sjúklingar einnig samtímis meðhöndlun með fleirgildu pneumókokka fjölsykrunga bóluefni í 4. viku. Í þessari rannsókn gátu flestir sóragigtarsjúklingar sem höfðu fengið Enbrel svarað bólusetningu með pneumókokka fjölsykrungum með virku B-frumu ónæmissvari, en samanlagður títur var nokkuð lægri og fáir sjúklingar höfðu tvöfalda hækkun í títur samanborið við sjúklinga sem ekki höfðu fengið Enbrel. Klínískt mikilvægi þess er óþekkt.

Myndun sjálfsmótefnis

Meðferð með Enbrel getur haft í för með sér myndun á sjálfsmótefni (sjá kafla 4.8).

Breytingar á blóðhag

Skýrt hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilfellum af blóðfrumnafæð og einstaka tilfellum af vanmyndunarblóðleysi, sem sum hafa leitt til dauða, hjá sjúklingum á Enbrel meðferð. Viðhafa skal varúð hjá sjúklingum á Enbrel meðferð og hafa sögu um blóðsjúkdóma. Ráðleggja skal öllum sjúklingum og foreldrum/umönnunaraðilum að verði þeir varir við einkenni eða ástand hjá sjúklingi sem vekur grunsemdir um blóðsjúkdóma eða sýkingar (t.d. þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar, fölva) á meðan Enbrel meðferð stendur, skuli þeir strax ráðfæra sig við lækni. Þessa sjúklinga skal rannsaka strax, m.a. með blóðrannsókn; ef grunur um blóðsjúkdóm er staðfestur, skal hætta meðferð með Enbrel.

Áhrif á miðtaugakerfi

Tilkynnt hefur verið um mjög sjaldgæfar verkanir frá miðtaugakerfi, mergslíðurssviptingu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel (sjá kafla 4.8). Auk þess hafa verið mjög sjaldgæf tilfelli af útlægum fjöltaugakvilli með mergslíðurssviptingu (þar með talið Guillain Barré heilkenni, langvinnur afmýlandi bólgufjöltaugakvilli, afmýlandi fjöltaugakvilli og fjölhreiðra hreyfitaugakvilli). Þó að engar klínískar rannsóknir hafi verið framkvæmdar til að meta meðferð með Enbrel hjá sjúklingum með heila- og mænusigg, hafa klínískar rannsóknir með öðrum TNF-blokkum hjá sjúklingum með heila- og mænusigg sýnt aukna virkni sjúkdómsins. Mælt er með að ávinningur/áhætta sé vandlega metin, þar með talið mat á taugasjúkdómum, áður en Enbrel er gefið sjúklingum sem eru með eða hafa nýlega verið greindir með mergslíðurssviptingu eða eru í áhættu á myndun á mergslíðurssviptingu (demyelinating disease).

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í tvö ár á sjúklingum með iktsýki sem voru á samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati kom ekkert óvænt fram er varðar öryggi meðferðarinnar. Einnig var öryggisþáttur meðferðar svipaður og skráð hefur verið í rannsóknum sem hafa verið gerðar með Enbrel og metótrexati einu sér. Langtímarannsókn er í gangi til að meta öryggi samsettrar meðferðar.

Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma öryggi Enbrel við samtímis notkun annarra sjúkdómstemprandi gigtarlyfja.

Notkun Enbrel samtímis öðrum meðferðum er taka til alls líkamans eða ljósameðferð við meðhöndlun á psoriasis hefur ekki verið rannsökuð.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Á grundvelli upplýsinga um lyfjahvörf (sjá kafla 5.2), er ekki talin þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi, klínísk reynsla í þessum sjúklingum er þó takmörkuð.

Blóðfylluhjartabilun (Cardiac failure congestive)

Læknum ber að gæta varúðar við notkun Enbrel hjá sjúklingum sem hafa hjartabilun. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um versnun á hjartabilun, með eða án þekktra orsakapátta, hjá sjúklingum sem eru að taka Enbrel. Einnig hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum (< 0,1%) verið tilkynnt um hjartabilun sem ekki var til staðar áður, þar á meðal hjá sjúklingum sem ekki höfðu þekktan undirliggjandi hjarta- og æðasjúkdóm. Sumir þessara sjúklinga hafa verið yngri en 50 ára. Tvær stórar klínískar rannsóknir sem gerðar voru til að meta notkun Enbrel í meðhöndlun á hjartabilun voru stöðvaðar fyrir en áætlað var vegna skorts á virkni. Niðurstöður, sem eru þó ekki endanlegar, úr annarri þessara rannsókna benda til hugsanlegrar tilhneigingar til versunar hjartabilunar í sjúklingum á Enbrel meðferð.

Lifrabólga vegna áfengisneyslu

Í II. stigs slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 48 sjúklingum á sjúkrahúsi sem fengu Enbrel eða lyfleysu við frekar svæsinni eða svæsinni lifrabólgu vegna áfengisneyslu gagnaðist Enbrel ekki og dánartíðni sjúklinga sem fengu meðferð með Enbrel var marktækt hærrí eftir 6 mánuði. Því skal ekki nota Enbrel við meðferð sjúklinga með lifrabólgu af völdum áfengisneyslu. Læknar eiga að gæta varúðar þegar Enbrel er notað fyrir sjúklinga sem eru líka með frekar svæsna eða svæsna lifrabólgu vegna áfengisneyslu.

Wegeners-hnúðabólgur

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 89 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel til viðbótar við hefðbundnar meðferðir (sem felur í sér cýklófosfamíð eða metótrexat ásamt glúkókortikóíðum) sem stóð yfir í 25 mánuði að miðgildi, sýndi meðferðin ekki fram á virkni Enbrels gegn Wegeners-hnúðabólgu. Tíðni illkynja tegunda utan húðar (non-cutaneous) var marktækt hærrí hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel borið saman við viðmiðunarhópinn. Ekki er mælt með Enbrel til meðhöndlunar á Wegeners-hnúðabólgu.

Blóðsykurlækkun hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurlækkun eftir upphaf meðferðar með Enbrel hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki, sem hefur valdið því að minnka hefur þurft skammta sykursýkilyfja hjá sumum þessara sjúklinga.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki sást neinn heildarmunur á aukaverkunum, alvarlegum aukaverkunum og alvarlegum sýkingum í fasa 3 rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki, sóragigt og hryggigt, hjá 65 ára eða eldri sem fengu Enbrel, borið saman við yngri sjúklinga. Hins vegar skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sýkingum skal veita sérstaka aðgát.

Börn

Bólusetning

Mælt er með að börn hafi lokið bólusetningum samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmissaðgerðir áður en meðferð með Enbrel hefst, ef mögulegt er (sjá Bólusetning hér að framan).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu. Upplýsa má sjúklinga á natríumskertu mataræði að þetta lyf sé sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Fullorðnir sjúklingar meðhöndlaðir með Enbrel samtímis anakinra höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga samanborið við sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Enbrel eða anakinra einu sér (sögulegar upplýsingar).

Að auki kom í ljós í tvíblindri, lyfleysu samanburðarrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með metótrexati og fengu Enbrel og anakinra að þeir höfðu hærri tíðni alvarlegra sýkinga (7%) og daufkyrningafæðar (neutropenia) en sjúklingar sem voru eingöngu á Enbrel meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ekki er mælt með samsettri meðferð með Enbrel og anakinra þar sem ekki hefur verið sýnt fram á aukin klínísk áhrif.

Samtímis meðhöndlun með abatacept

Samtímis gjöf abatacept og Enbrel í klínískum tilraunum, leiddi til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana. Ekki hefur verið sýnt fram á aukinn klínískan ávinning við samtímis gjöf þessara lyfja; ekki er mælt með slíkri notkun (sjá kafla 4.4).

Samtímis meðhöndlun með súlfasalazíni

Í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var bætt við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu viðurkennda skammta af súlfasalazíni fyrir, sýndu sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð marktæka lækun á meðalfjölda hvíttra blóðkorna samanborið við hópa sem einungis voru meðhöndlaðir með Enbrel eða súlfasalazíni einu sér. Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óþekkt. Læknar skulu gæta varúðar þegar þeir íhuga samsetta meðferð með súlfasalazíni.

Engar milliverkanir

Í klínískum rannsóknum hafa engar milliverkanir komið í ljós þegar Enbrel hefur verið gefið samtímis glúkórtikóíðum, salisýlötum, (nema súlfasalazíni), bólgueyðandi lyfjum (NSAIDs), verkjalyfjum eða metótrexati. Sjá kafla 4.4 um ráðleggingar varðandi bólusetningu.

Í rannsóknum með metótrexati, dígoxíni eða warfaríni komu ekki fram milliverkanir sem skipta máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að íhuga að nota viðeigandi getnaðarvarnir til þess að forðast þungun meðan á Enbrel meðferð stendur og í þrjár vikur eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Rannsóknir á eituráhrifum sem framkvæmdar voru í rottum og kaninum í vexti leiddu ekki í ljós neinar sannanir fyrir skaðsemi af völdum etanercept á rottufóstur eða rottuunga. Áhrif etanercept á útkomu meðgöngu hafa verið rannsökuð í tveimur áhorfsrannsóknum (observational cohort studies). Í einni áhorfsrannsókn var tíðni alvarlegra fæðingargalla hærrí við þunganir þar sem etanercept var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu miðað við meðgöngu án útsetningar fyrir etanercepti (n=370) eða öðrum TNF-blokka (n=164) (aðlagð líkindahlutfall 2,4, 95% CI: 1,0-5,5). Tegundir alvarlegra fæðingargalla sem oftast var tilkynnt um voru í samræmi við þá sem oftast er tilkynnt um í almennu þýði og ekkert sérstakt mynstur fannst á fæðingargöllum. Engin breyting varð á tíðni sjálfkrafa fósturláts, andvana fæðinga eða minniháttar vanskapana. Í annarri áhorfsrannsókn sem fram fór í mörgum löndum þar sem borin var saman áhættan á neikvæðri útkomu á meðgöngu hjá konum sem útsettar voru fyrir etanercepti á fyrsta þriðjungi meðgöngu (n=425) við útkomu hjá konum sem voru útsettar fyrir lyfjum öðrum en líffræðilegum lyfjum (n=3497), kom ekki fram aukin hættu á alvarlegum fæðingargöllum (áhættuhlutfall [OR]= 1,22; 95% CI: 0,79-1,90, leiðrétt áhættuhlutfall = 0,96; 95% CI: 0,58-1,60 eftir leiðréttingu fyrir landi, sjúkdóm móður, samsvörun, aldri móður og reykinga snemma á meðgöngu). Auk þess sýndi rannsóknin ekki fram á aukna áhættu á minniháttar fæðingargöllum, fyrirburafæðingu, andvana fæðingu eða sýkingum á fyrsta aldursári hjá ungbörnum þeirra kvenna sem voru útsettar fyrir etanercepti á meðgöngu. Aðeins skal nota Enbrel á meðgöngu ef brýn nauðsyn krefur.

Etanercept fer yfir fylgju og hefur greinst í sermi hjá ungbörnum mæðra sem fengu Enbrel á meðgöngu. Klínísk áhrif þess eru óþekkt en hugsanlega eru ungbörn í meiri sýkingarhættu. Yfirleitt er ekki mælt með því að gefa ungbörnum lifandi bóluefni næstu 16 vikurnar eftir að móðir hefur fengið síðasta skammtinn af Enbrel.

Brjóstgjöf

Etanercept skildist út í mjólk og fannst í sermi unga eftir gjöf þess undir húð hjá mjólkandi rottum. Takmarkaðar upplýsingar úr útgefnum vísindagreinum benda til þess að etanercept hafi fundist í litlu magni í brjóstamjólk. Íhuga má notkun etanercepts meðan á brjóstgjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings brjóstgjafarinnar fyrir barnið og ávinnings meðferðarinnar fyrir konuna.

Þótt gert sé ráð fyrir lítilli altækri útsetningu hjá barni sem er á brjósti vegna þess að etanercept umbrotnar að mestu leyti í meltingarvegi, eru takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi varðandi altæka útsetningu hjá barni sem er á brjósti. Þess vegna má íhuga gjöf lifandi bóluefna (t.d. BCG bóluefni) hjá barni sem er á brjósti þegar móðirin fær etanercept 16 vikum eftir að brjóstgjöf er hætt (eða fyrr ef engin sermispéttni etanercept mælist hjá barninu).

Frjósemi

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um eituráhrif etanercepts fyrir og eftir fæðingu og áhrif etanercepts á frjósemi og almenna æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enbrel hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru viðbrögð á stungustað (eins og verkur, bólga, kláði, roði og blæðing á stungustað), sýkingar (til dæmis í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga og húðsýkingar), höfuðverkur, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og sótthiti.

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum við notkun Enbrel. TNF-blokkar, eins og Enbrel, hafa áhrif á ónæmiskerfið og notkun þeirra getur haft áhrif á varnir líkamans gegn sýkingum og krabbameini. Alvarlegar sýkingar koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum sem fá meðferð með Enbrel. Greint hefur m.a. verið frá banvænum og lífshættulegum sýkingum og sýklasótt. Einnig hefur verið greint frá ýmsum illkynja sjúkdómum við notkun Enbrel, þar á meðal krabbameini í brjósti, lungum, húð og eitlum (eitilæxli).

Einnig hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd, taugakerfi og ónæmiskerfi. Þar með talið mjög sjaldgæfar tilkynningar um blóðfrumnafæð og örsjaldan tilkynningar um vanmyndunarblóðleysi. Mjög sjaldan hafa sést tilvik mergslíðurssviptingar í miðtaugakerfi og örsjaldan í úttaugakerfi við Enbrel notkun. Mjög sjaldan hefur verið greint frá rauðum úlfum, ástandi sem tengist rauðum úlfum og æðabólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi upptalning aukaverkana er byggð á reynslu frá klínískum rannsóknum og á reynslu eftir markaðssetningu.

Aukaverkunum er skipt upp eftir líffærakerfi og tíðni (fjöldi sjúklinga sem búast má við að fái aukaverkunina). Flokkunin er eins og hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) |
|--|---|---|--|--|-----------------------------------|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Sýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, blöðrubólga, húðsýking)* | | Alvarlegar sýkingar (þ.m.t. lungnabólga, netjubólga, liðbólga vegna bakteríusýkingar, sýklasótt og sýkingar af völdum sníkjudýra)* | Berklar, tækifærissýking (þ.m.t. djúpar sveppa-, frumdíra-, bakteríu-, ódæmigerðar mýkóbakteríu-, veirusýkingar og sýkingar af völdum <i>Legionella</i>)* | | Endurvakning lifrabólgu B, listeria |
| Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ) | | | Krabbamein í húð sem eru ekki sortuæxli* (sjá kafla 4.4) | Illkynja sortuæxli (sjá kafla 4.4), eitilæxli, hvítblæði | | Bjálkakrabbamein (Merkel cell carcinoma) (sjá kafla 4.4), Kaposi-sarkmei |
| Blóð og eitlar | | | Blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrnafæð | Blóðfrumnafæð* | Vanmyndu narblóðleysi* | Traffrumnager með rauðkornaáti, (stórátfrumvirkunarheilkenni)* |
| Ónæmiskerfi | | Ofnæmisviðbrögð (sjá Húð og undirhúð), sjálfsmótefnamyndun* | Æðabólga (þ.m.t. ANCA-jákvæð æðabólga (anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)) | Alvarleg ofnæmis-/ofnæmislostsviðbrögð (þ.m.t. ofsabjúgur, berkjukrampi), sarklíki (sarcoidosis) | | Versnun á einkennum húð- og vöðvabólgu (dermatomyositis) |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar $\geq 1/10$ | Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$ | Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ | Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ | Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ | Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) |
|---|--|------------------------------------|---|--|-----------------------------------|--|
| Taugakerfi | Höfuðverkur | | | Mergslíðurssvipting í miðtaugakerfi sem bendir til heila- og mænisiggs eða staðbundin mergslíðurssvipting eins og sjóntaugarþroti og þverrofsmænuþólga (transverse myelitis) (sjá kafla 4.4), mergslíðurssvipting í úttaugakerfi, þ.m.t. Guillain-Barré heilkenni, krónískur bólgumyndandi fjóltaugakvilli með mergslíðurssviptingu, fjóltaugakvilli með mergslíðurssviptingu og fjólhreiðra hreyfitaugakvilli (sjá kafla 4.4), flog | | |
| Augu | | | Æðahjúpsbólga, hvítubólga | | | |
| Hjarta | | | Versnun hjartabilunar (sjá kafla 4.4) | Hjartabilun sem ekki var til staðar áður (sjá kafla 4.4) | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | | | Millivefslungnasjúkdómur (þ.m.t. lungnabólga og bandvefsaukning í lungum)* | | |
| Meltingarfæri | | | Bólgsjúkdómur í þörmum | | | |
| Lifur og gall | | | Hækkuð lifrarendím* | Sjálfsnæmislifrabólga* | | |
| Húð og undirhúð | | Kláði, útbrot | Ofsabjúgur, psoriasis (þ.m.t. ný og versnandi tilvik og með graftarbólum, aðallega í lófum og á iljum), ofsakláði, psoriasis-lík útbrot | Stevens-Johnson heilkenni, æðabólga í húð (þ.m.t. æðabólga vegna ofnæmis (hypersensitivity vasculitis)), regnbogaróði, húðskæningsviðbrögð | Eitrunardreplos í húðþekju | |
| Stoðkerfi og bandvefur | | | | Rauðir úlfar í húð, meðalbráðir rauðir úlfar í húð, rauðra úlfa heilkenni | | |
| Nýru og þvægfæri | | | | Nýmahnoðrabólga | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Viðbrögð á stungustað (þ.m.t. blæðing, marblettir, hörundsroði, kláði, verkur, bólga)* | Hiti | | | | |

*sjá lýsingu á völdum aukaverkunum hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Illkynja æxli og illkynja eitilfrumufjölgun

Eitthundrað tuttugu og níu ný illkynja mein af mismunandi gerðum komu í ljós í þeim 4.114 iktsýkisjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á Enbrel sem stóðu yfir í allt að um það bil 6 ár, þar með talinn 231 sjúklingur sem fékk samsetta meðferð með Enbrel og metótrexati í 2 ára rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð. Skráð hlutfall og tilfelli í þessum klínísku rannsóknum var líkt og búist var við miðað við þann hóp sem rannsóknin náði yfir. Í heildina voru 2 illkynja mein skráð í klínískri rannsókn sem stóð yfir í um það bil 2 ár með 240 sjúklingum með sóragigt í Enbrel meðferð. Skráð hafa verið sex tilfelli illkynja sjúkdóma hjá þeim 351 sjúklingum með hryggigt sem meðhöndlaðir voru með Enbrel, í klínískri rannsókn sem stóð yfir í meira en tvö ár. Greint hefur verið frá 30 tilfellum illkynja meina og 43 tilfellum krabbameina í húð sem ekki voru sortuæxli í hópi 2.711 sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel í tvíblindri og opinni rannsókn sem stóð í allt að 2,5 ár.

Í hópi 7.416 sjúklinga í klínískri rannsókn þar sem Enbrel var notað í meðhöndlun á iktsýki, sóragigt, hryggigt og psoriasis var greint frá 18 eitilæxlum.

Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá ýmsum illkynja meinum (þar með talið brjóst- og lungnakrabbameini og eitilæxli) (sjá einnig kafla 4.4).

Aukaverkanir á stungustað

Talsvert hærrí tíðni aukaverkana á stungustað kom fram hjá þeim sjúklingum með gigtarsjúkdóma sem meðhöndlaðir voru með Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (36% gegn 9%). Aukaverkanirnar á stungustað komu venjulega fram á fyrsta mánuði meðferðar. Meðallengd aukaverkana var um það bil 3-5 dagar. Í flestum tilfellum voru aukaverkanirnar sem komu fram í Enbrel hópnum ekki meðhöndlaðar, en þeir sem voru meðhöndlaðir fengu í flestum tilfellum útvortis lyf svo sem barkstera eða andhistamín til inntöku. Auk þess fengu sumir sjúklingarnir aukaverkanir, sem lýstu sér sem útbrot á nýjasta stungustaðnum og með samtímis svörun á eldri stungustöðum. Þessi viðbrögð voru venjulega skammvinn og endurtóku sig ekki á meðan á meðferðinni stóð.

Í samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með skellupsoriasis, mynduðu um það bil 13,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Enbrel viðbrögð á stungustað borið saman við 3,4% af lyfleysu sjúklingum á fyrstu 12 vikum meðferðar.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknum við lyfleysu kom ekki fram aukin tíðni alvarlegra sýkinga (sem leiddu til dauða, voru lífshættulegar eða kröfðust innlagnar á spítala eða sýklalyfja í æð). Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,3% iktsýkisjúklinga sem meðhöndlaðir voru í allt að 48 mánuði með Enbrel. Þær náðu yfir ígerð (á ýmsum stöðum), blóðeitrun, berkjubólgu, belgbólgu, húðbeðsbólgu, gallblöðrubólgu, niðurgang, sarpbólgu, grun um hjartaþelsbólgu, bólgur í meltingarvegi, lifrabólgu B, ristil, fótasár, sýkingar í munni, bein- og mergbólgu, eyrnabólgu (otitis), lífhimnubólgu, lungnabólgu, nýrna- og skjóðubólgu, sýklasótt, blóðeitrunar liðbólgu, skútabólgu, sýkingar í húð, sár á húð, þvagfærasýkingar, æðabólgu og sárasýkingar. Í tveggja ára rannsókninni þar sem borið var saman við virka meðferð, þar sem sjúklingar voru meðhöndlaðir með Enbrel einu sér eða metótrexati einu sér eða Enbrel og metótrexati í samsettri meðferð, var tíðni alvarlegra sýkinga svipuð hjá öllum meðferðahópnum. Samt sem áður er ekki hægt að útiloka að samsett meðferð með Enbrel og metótrexati geti tengst aukningu á tíðni sýkinga.

Enginn munur var á tíðni sýkinga hjá sjúklingum er meðhöndlaðir voru með Enbrel og sjúklingum sem fengu lyfleysu við skellupsoriasis í allt að 24 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Alvarlegar sýkingar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel voru meðal annars húðbeðsbólga, maga- og garnabólga, lungnabólga, gallblöðrubólga, bein- og mergbólga, magabólga, botnlangabólga, fellsbólga af völdum streptókokka, vöðvaþroti, sýklasóttarlost, sarpbólga og ígerð. Í tvíblindri og opinni rannsókn á sóragigt, tilkynnti einn sjúklingur um alvarlega sýkingu (lungnabólgu).

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar og banvænar sýkingar við notkun Enbrel; meðal skráðra sjúkdómsvalda eru bakteríur, mýkóbakteríur (þar með taldar berklabakteríur), veirur og sveppir. Sumar sýkingarnar hafa komið fram nokkrum vikum eftir að meðferð hófst með Enbrel í sjúklingum sem hafa verið með undirliggjandi ástand (t.d. sykursýki, hjartabilun, sögu um langvarandi sýkingar) til viðbótar við iktsýkina (sjá kafla 4.4). Meðferð með Enbrel geti aukið dánartíðni hjá sjúklingum með sýklasótt.

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar í tengslum við Enbrel, þar með talið ífarandi sveppa-, sníkjudýra- (þ.m.t. frumdýrasýkingar), veiru- (þ.m.t. ristill (herpes zoster)), bakteríu- (þar með talið *Listeria* og *Legionella*) og ódæmigerðar mýkóbakteríusýkingar. Í samansafni niðurstaðna úr klínískum rannsóknum var heildar hlutfall tækifærissýkinga 0,09% hjá þeim 15.402 þátttakendum sem fengu Enbrel. Þegar leiðrétt hefur verið fyrir hversu lengi sjúklingarnir höfðu notað lyfið var fjöldi slíkra tilvika 0,06 fyrir hver 100 sjúklingsár. Eftir markaðssetningu var um það bil helmingur af tilkynntum tækifærissýkingum á heimsvísu vegna ífarandi sveppasýkinga. Algengustu ífarandi sveppasýkingarnar sem tilkynnt var um voru m.a. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Meðal þeirra sjúklinga sem fengu tækifærissýkingu mátti rekja meira en helming dauðsfalla til ífarandi sveppasýkingar. Meirihluti banvænna tilfella voru hjá sjúklingum með lungnabólgu af völdum *Pneumocystis*, ótilgreinda sveppasýkingu sem tók til alls líkamans og aspergillosis (sjá kafla 4.4).

Sjálfsmótefni

Sermi fullorðinna sjúklinga var prófað fyrir sjálfsmótefni við mismunandi tímapakta. Af þeim iktsýkisjúklingum sem voru prófaðir fyrir kjarnamótefnum (ANA = antinuclear antibodies) var hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð ANA ($> 1:40$) hærra í Enbrel hópnum (11%) samanborið við lyfleysu hópinn (5%). Hlutfall þeirra sjúklinga sem mynduðu ný jákvæð tvíþátta DNA mótefni reyndist einnig hærra við mælingu við geislaónæmismælingu (15% þeirra sjúklinga sem fengu Enbrel samanborið við 4% sem meðhöndlaðir voru með lyfleysu) og með *Crithidia luciliae* prófi (3% sjúklinga á Enbrel á móti engu tilfelli í lyfleysuhópnum). Aukning á fjölda þeirra sjúklinga sem mynduðu mótefni við anticardiolipini var svipuð í báðum hópum. Áhrif langtímameðferðar á myndun sjálfsónæmis er ekki þekkt.

Greint hefur verið frá örfáum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með iktarþátt, sem hafa myndað önnur sjálfsmótefni í tengslum við heilkenni rauðra úlfa eða útbrotum sem líkjast meðalbráðum húð- eða staðbundnum rauðum úlfum (subacute cutaneous lupus or discoid lupus) metið eftir klínískri framsetningu og vefjasýnum.

Blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

Eftir markaðssetningu hafa verið skráð tilfelli af blóðfrumnafæð og vanmyndunarblóðleysi sem sum hafa leitt til dauða (sjá kafla 4.4)

Millivefslungnasjúkdómur

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,06% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) millivefslungnasjúkdóms 0,47% (tíðni sjaldgæf). Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi eftir markaðssetningu lyfsins (þar með talið lungnabólgu og bandvefsaukningu í lungum), sem í sumum tilfellum hefur valdið dauða.

Samtímis meðhöndlun með anakinra

Í rannsóknum á fullorðnum sjúklingum sem fengu samtímis meðhöndlun með Enbrel og anakinra, var tíðni alvarlegrar sýkingar hærra en hjá sjúklingum sem fengu Enbrel eitt sér, 2% af sjúklingum (3/139) fengu daufkyrningafæð (neutropenia) (heildarfjöldi daufkyrninga $< 1.000/mm^3$). Einn sjúklingur með daufkyrningafæð fékk netjubólgu (cellulitis) sem lagaðist eftir innlögn á spítala (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Hækkuð lifrarendím

Á tvíblindum tímabilum í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarendím hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,54% (tíðni sjaldgæfar). Á tvíblindum tímabilum í

klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) aukaverkana þar sem fram komu hækkuð lifrarensím 4,18% (tíðni algengar).

Sjálfsnæmislifrabólga

Í klínískum samanburðarrannsóknum með etanercept fyrir allar ábendingar var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu hjá sjúklingum sem fengu etanercept án þess að fá metótrexat samhliða 0,02% (tíðni mjög sjaldgæf). Í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem samhliða meðferð með etanercept og metótrexati var leyfð var tíðni (hlutfall tilfella) sjálfsnæmislifrabólgu 0,24% (tíðni sjaldgæf).

Börn

Aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt

Almennt voru aukaverkanir hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt svipaðar hvað varðar tíðni og tegund og hjá fullorðnum sjúklingum. Fjallað er um mismun milli barna og fullorðinna ásamt öðrum sértækum íhugunarefnum í eftirfarandi málsgreinum.

Sýkingar sem sáust í klínískum tilraunum hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 2 til 18 ára voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar og í samræmi við það sem algengt er að sjá hjá göngudeildarsjúklingum á barnsaldri. Alvarlegar aukaverkanir voru meðal annars hlaupabóla með einkenni um heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, sem gekk til baka án frekari afleiðinga (sjá einnig kafla 4.4), botnlangabólga, maga- og garnabólga, þunglyndi/persónuleikatruflanir, sár á húð, vélindisbólga/magabólga, sýklasóttarlost af völdum streptókokka af flokki A, sykursýki af gerð I, sýking í mjúkvef eða sýking eftir skurðaðgerð.

Í einni rannsókn hjá börnum með sjálfvakta barnaliðagigt á aldrinum 4 til 17 ára, fengu 43 af 69 börnum (62%) sýkingu meðan á 3 mánaða meðferð með Enbrel stóð yfir (hluti 1 í opinni rannsókn) og tíðni og alvarleiki á sýkingum var svipaður hjá 58 sjúklingum sem luku 12 mánaða opinni framhaldsmeðferð. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt voru svipaðar og þær sem höfðu sést í klínískum rannsóknum á Enbrel í fullorðnum iktsýkisjúklingum og voru aukaverkanirnar flestar vægar. Tilkynningar um nokkrar aukaverkanir voru algengari hjá 69 sjúklingum með barnaliðagigt af óþekktum orsökum (juvenile idiopathic arthritis) sem fengu Enbrel í 3 mánuði en hjá 349 fullorðnu sjúklingunum með iktsýki. Þar á meðal voru, höfuðverkur (19% sjúklinga, 1,7 atburður á meðferðarár), ógleði (9%, 1,0 atburður á meðferðarár), kviðverkir (19%, 0,74 atburðir á meðferðarár), og uppköst (13%, 0,74 atburðir á meðferðarár).

Fjórar tilkynningar bárust um stórátfrumuvirkjunarheilkenni í klínískum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Aukaverkanir hjá börnum með skellupsoriasis

Í 48 vikna rannsókn á 211 börnum á aldrinum 4-17 ára með skellupsoriasis, voru tilkynntar aukaverkanir svipaðar og sáust í fyrri rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin skammtatakmarkandi eitrunaráhrif komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með iktsýki. Stærsti skammturinn sem lagt var mat á var 32 mg/m² hleðsluskammtur gefinn í bláæð, sem fylgt var eftir með 16 mg/m² skammti sem gefinn var undir húð tvisvar sinnum í viku. Fyrir mistök gaf einn iktsýkisjúklingurinn sér 62 mg af Enbrel undir húð tvisvar í viku í 3 vikur án þess að fá neinar aukaverkanir. Móteitur við Enbrel er ekki þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf. TNF-alfa tálmar (Tumor necrosis factor alpha), ATC-flokkur: L04AB01

Tumor necrosis factor (TNF) er áhrifamikil cytókín í bólguferli iktsýki. Hækkad gildi á TNF finnst einnig í liðvökva og sóraskeillum hjá sjúklingum með sóragigt og í sermi og liðvökva sjúklinga með hryggigt. Í skellupsoriasis leiðir íferð bólgufurma, þar með talinna T-fruma, til hækkunar á TNF gildum í psoriasis skemmdum borið saman við gildi í heilbrigðri húð. Etanercept er samkeppnishemill við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka og blokkar við það líffræðilega virkni TNF. TNF og lymfotóxin eru bólguörvandi cytókín sem bindast við tvo aðgreinda yfirborðsviðtaka: þ.e. 55-kílódalton (p55) og 75-kílódalton (p75) TNF viðtaka. Báðir TNF viðtakarnir koma fyrir sem himnubundnir og óbundnir. Talið er að óbundnu TNF viðtakarnir stjórni líffræðilegri virkni TNF.

TNF og lymfotóxin eru aðallega til sem einsleit þrennd og er líffræðileg virkni þeirra háð krossbindingu milli TNF yfirborðsviðtaka. Óbundnir tvenndarviðtakar eins og etanercept hafa meiri bindisækni við TNF heldur en einliða viðtakar og eru talsvert virkari samkeppnishemlar við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka þess. Auk þess þá hefur notkunin á immúnóglóbúlín Fc svæðinu sem samrunaþáttur í byggingu á tvenndarviðtökum í för með sér lengri helmingunartíma í sermi.

Verkunarháttur

Meingerð í liðum vegna iktsýki og hryggigtar og í húð vegna skellupsoriasis er að miklu leyti stjórnað af sameindum sem valda forstigi bólgu og eru tengdar með kerfi sem er stjórnað af TNF.

Verkunarmáti etanercept er talinn vera samkeppnishömlun við TNF um bindingu við frumuyfirborðsviðtaka TNF og kemur þannig í veg fyrir TNF-svörunina með því að gera TNF líffræðilega óvirkt. Etanercept getur einnig dregið úr líffræðilegri svörun sem stjórnað af öðrum sameindum (t.d. cytókinar, viðloðunar sameindir eða próteinasar) sem myndast eða er stjórnað af TNF.

Verkun og öryggi

Þessi kafli kynnir niðurstöður úr fjórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknnum á iktsýki hjá fullorðnum, einni rannsókn hjá fullorðnum með sóragigt, einni rannsókn hjá fullorðnum með hryggigt, tveimur rannsóknnum á fullorðnum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu, fjórum rannsóknnum hjá fullorðnum með skellupsoriasis, þremur rannsóknnum á sjálfvakinni barnaliðagigt og einni rannsókn á börnum með skellupsoriasis.

Fullorðnir sjúklingar með iktsýki

Lagt var mat á verkun Enbrel í tvíblindri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn við lyfleysu. Lagt var mat á 234 fullorðna sjúklinga með virka iktsýki sem höfðu ekki svarað meðferð við a.m.k. einu en ekki fleirum en 4 sjúkdómstempandi gigtarlyfjum. Skammtar með 10 mg eða 25 mg af Enbrel eða lyfleysu voru gefnir undir húð tvisvar í viku í samfelld 6 mánuði. Niðurstöður úr þessari samanburðarrannsókn voru settar fram sem prósentuhlutfall (%) bata á iktsýki með því að nota ACR- (American College of Rheumatology) mælikvarða á svörun.

ACR 20 og 50 svörun var hærrí eftir 3 og 6 mánuði í Enbrel hópnum en í lyfleysuhópnum (ACR 20: Enbrel 62% og 59%, lyfleysa 23% og 11% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð: ACR 50: Enbrel 41% og 40%, lyfleysa 8% og 5% við 3 og 6 mánaða svörun, í þeirri röð; $p < 0,01$ Enbrel borið saman við lyfleysu á öllum tímáttakendum fyrir bæði ACR 20 og ACR 50 svörun).

Um það bil 15% af þátttakendum sem fengu Enbrel náðu ACR 70 svörun eftir 3 mánuði og 6 mánuði samanbórið við minna en 5% þátttakenda í lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum í Enbrel hópnum kom

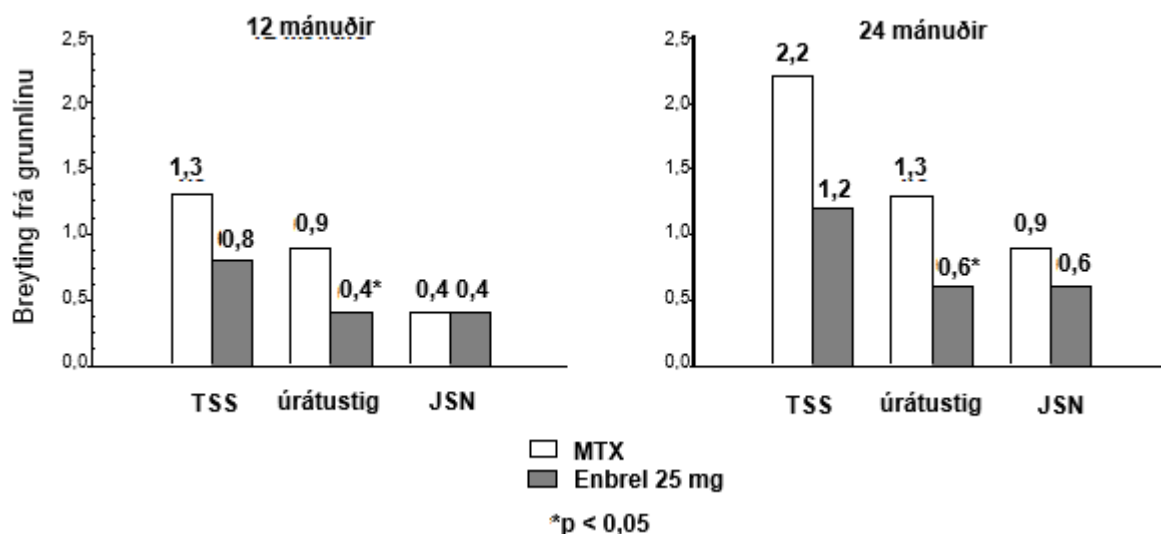
klínísk svörun venjulega fram 1 til 2 vikum eftir að meðferð hófst og næstum því allir höfðu svarað meðferð eftir 3 mánuði. Skammtaháð svörun kom fram, svörun við 10 mg skammtinum lá á milli svörunar við lyfleysu og við 25 mg skammtinum. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum þáttum sem ACR mælikvarðinn tekur til, sem og öðrum þáttum iktsýki sem ACR tekur ekki tillit til, svo sem morgunstirðleika. Á þriggja mánaða fresti var spurningalisti lagður fyrir sjúklinga til að meta heilsu þeirra (HAQ, Health Assessment Questionnaire). Spurt var um fötlun, lífsþrótt, geðheilsu, almennt heilsuástand og ýmsa heilsufarsþætti tengda iktsýki. Eftir 3 og 6 mánuði höfðu orðið framfarir hjá þátttakendum í Enbrel hópnunum í öllum undirflokkum HAQ í samanburði við þá sem fengið höfðu lyfleysu.

Eftir að meðhöndlun með Enbrel var hætt, komu liðbólguþekki almennt fram innan mánaðar. Samkvæmt niðurstöðum úr opinni rannsókn, var sama svörun við Enbrel hjá sjúklingum sem hófu meðferð að nýju eftir allt að 24 mánaða hlé og hjá sjúklingum sem höfðu fengið samfellda meðferð með Enbrel. Ending áframhaldandi svörunar hefur sést í allt að 10 ár í opinni framhaldsrannsókn, þegar sjúklingar fengu samfellda meðferð með Enbrel.

Virgni Enbrel var borin saman við metótrexat í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með blindað mat á röntgenmyndum sem aðal endapunktur hjá 632 fullorðnum sjúklingum með virka iktsýki (< 3 ára sjúkdómstími), sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður með metótrexati. Skammtarnir 10 eða 25 mg voru gefnir undir húð tvisvar í viku í allt að 24 mánuði. Skammtar af metótrexati voru frá 7,5 mg/viku og aukið smám saman upp í allt að 20 mg/viku á fyrstu 8 vikunum og meðferð var haldið áfram í allt að 24 mánuði. Bati var í samræmi við niðurstöður úr fyrri rannsóknum og hélst í allt að 24 mánuði og Enbrel 25 mg byrjaði að verka innan tveggja vikna. Í upphafi var meðalútkoma úr HAQ spurningalistanum 1,4 til 1,5 sem gefur til kynna nokkra fötlun. Meðferð með Enbrel 25 mg sýndi verulegan bata eftir 12 mánuði, þar sem um 44% af sjúklingunum hafði náð eðlilegri heilsu miðað við svörun spurningalistans (minna en 0,5 stig á HAQ kvarða). Þessi bati hélst á seinna ári rannsóknarinnar.

Í rannsókninni voru liðbreytingar metnar með röntgenmynd og gefið upp sem breyting á TSS (Total Sharp Score) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og minnkuðu liðbili (Joint Space Narrowing; JSN). Röntgenmyndir voru teknar af höndum/úlnliðum og fótum í upphafi og eftir 6, 12 og 24 mánaða meðhöndlun. Skammtur af Enbrel 10 mg hafði ófrávikjanlega minni verkun á liðskemmdir en 25 mg skammtur. Enbrel 25 mg skammtur hafði marktækt meiri áhrif en metótrexat á úrátustig eftir bæði 12 og 24 mánuði meðferðar. Munurinn á TSS og minnkuðu liðbili var ekki tölfræðilega marktækur milli metótrexats og Enbrel 25 mg. Niðurstöður eru sýndar á mynd hér fyrir neðan.

Röntgenbreytingar: Enbrel borið saman við metótrexat hjá sjúklingum með iktsýki í < 3 ár



Í annarri slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem borið var saman við virka meðferð voru bornir saman eftirfarandi þættir; klínísk virkni, öryggi og framvinda sjúkdóms eins og birtist á röntgenmynd hjá iktsýkisjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Enbrel einu sér (25 mg tvisvar í viku), metótrexati einu sér (7,5 til 20 mg á viku, miðgildi 20 mg) eða bæði með Enbrel og metótrexati sem byrjað var að

nota á sama tíma. Bornir voru saman 682 fullorðnir sjúklingar sem höfðu haft virka iktsýki frá 6 mánuðum til 20 ára (miðgildi 5 ár) og höfðu áður sýnt ófullnægjandi svörun við a.m.k. einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi, öðru en metótrexati.

Sjúklingahópurinn sem var samtímis meðhöndlaður með Enbrel og metótrexati hafði marktækt hærra ACR 20, ACR 50, ACR 70 svörun og framfarir metnar með DAS og HAQ gildum bæði eftir 24 og 52 vikur, en sjúklingar sem einungis fengu annað lyfið (sjá töflu hér að neðan). Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati.

Klínísk virkni eftir 12 mánuði: Samanburður á enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með enbrel og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár

| Endapunktur (endpoint) | Metótrexat (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metótrexat (n = 231) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| ACR svörun^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% †,φ |
| ACR 50 | 36,4% | 43,0% | 63,2% †,φ |
| ACR 70 | 16,7% | 22,0% | 39,8% †,φ |
| DAS | | | |
| Upphaflegt mat ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Mat í viku 52 ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3†,φ |
| Rénun ^c | 14% | 18% | 37%†,φ |
| HAQ | | | |
| Upphafsgildi | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Gildi í viku 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8†,φ |

a: Sjúklingar sem luku ekki 12 mánuðum í rannsókninni voru ekki taldir svara meðferð.

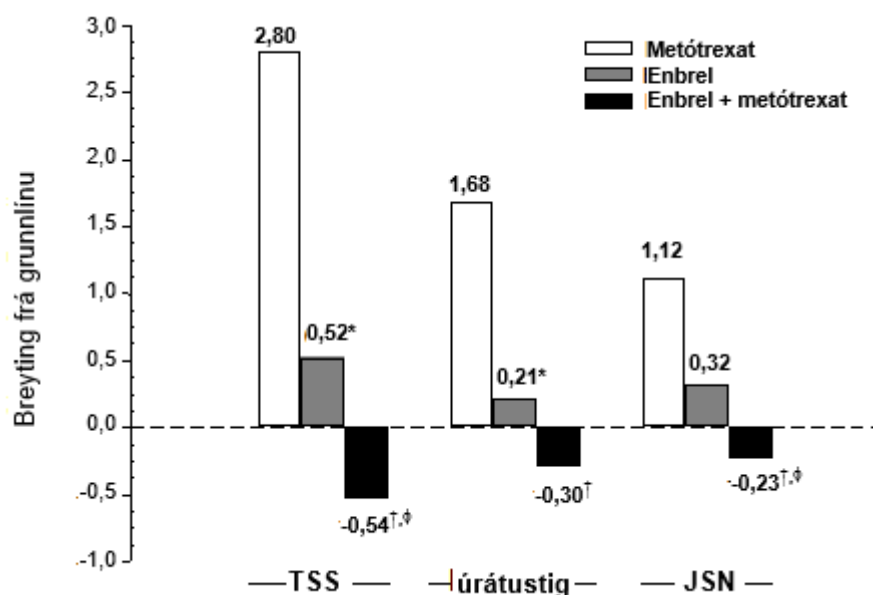
b: Gildi fyrir DAS (disease activity score) eru meðaltöl.

c: Rénun skilgreind sem DAS < 1,6.

Pör borin saman, p-gildi: † = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við metótrexat = p < 0,05 þegar Enbrel + metótrexat er borið saman við Enbrel

Liðbreytingar metnar með röntgenmyndum eftir 12 mánuði voru marktækt minni hjá Enbrel hópnum en hjá þeim sem tóku metótrexat, en meðhöndlun samtímis með báðum lyfjum var marktækt betri til að hægja á liðskemmdum en einlyfjameðferð með hvoru lyfi fyrir sig (sjá mynd að neðan).

Röntgenbreytingar: Samanburður á Enbrel, metótrexati og samsettri meðferð með Enbrel og metótrexati hjá gigtarsjúklingum sem hafa haft iktsýki í 6 mánuði til 20 ár (niðurstöður fyrir 12 mánuði)



Pör borin saman, p-gildi: * = $p < 0,05$ Enbrel borið saman við metótrexat, † = $p < 0,05$ Enbrel + metótrexat borið saman við metótrexat og $\phi = p < 0,05$ Enbrel + metótrexat borið saman við Enbrel

Eftir 24 mánuði kom einnig í ljós marktækur yfirburður Enbrel í samsettri meðferð með metótrexati, samanborið við einlyfjameðferð með Enbrel eða metótrexati. Á svipaðan hátt komu yfirburðir Enbrel einlyfjameðferðar samanborið við metótrexat einlyfjameðferð einnig fram eftir 24 mánuði.

Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 24 mánuði hærra hjá þeim sem fengu Enbrel samtímis metótrexati en hjá þeim sem fengu Enbrel eitt sér eða metótrexat eitt sér (62%, 50% og 36%, í sömu röð; $p < 0,05$). Munurinn á Enbrel einlyfjameðferð og metótrexat einlyfjameðferð var einnig marktækur ($p < 0,05$). Meðal þeirra sjúklinga í rannsókninni sem luku að fullu 24 mánaða meðferð var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði 78%, 70% og 61%, í sömu röð.

Öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tvær 25 mg inndælingar undir húð) gefið einu sinni í viku voru metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 420 sjúklingum með virka iktsýki. Í þessari rannsókn fengu 53 sjúklingar lyfleysu, 214 sjúklingar fengu 50 mg Enbrel einu sinni í viku og 153 sjúklingar fengu 25 mg Enbrel tvisvar í viku. Öryggi og virkni Enbrel sem gefið var á þessa tvo mismunandi vegu var sambærilegt hvað varðar áhrif á einkenni iktsýki eftir 8 vikur: gögn eftir 16 vikur sýndu hins vegar ekki fram á að aðferðirnar væru sambærilegar. Stök inndæling með 50 mg/ml Enbrel reyndist líffræðilega jafngild tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Fullorðnir sjúklingar með sóragigt

Virkni Enbrel var metin í slembiraðaðri tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 205 sjúklingum með sóragigt. Sjúklingar voru á aldrinum 18 – 70 ára og með virka sóragigt (≥ 3 bólgur liðir og ≥ 3 aumur liðir) og með a.m.k. eina af eftirfarandi sjúkdómsmyndun: (1) gigt í miðjukjúku (DIP) til staðar; (2) fjöllíðagigt (gigtarhnútar ekki til staðar en psoriasis til staðar); (3) skemmandi liðbólga (arthritis mutilans); (4) ósamhverf sóragigt, (5) hryggigt (spondylitis-like ankylosis). Sjúklingar höfðu einnig skellusóra með markhúðskemmdum ≥ 2 cm í þvermál. Sjúklingar sem áður höfðu hlotið NSAIDs meðferð (86%), DMARDs (80%) og barkstera (24%). Sjúklingar á metótrexat meðferð (stöðugt í ≥ 2 mánuði) gátu haldið áfram á viðhaldsskammti, þ.e.a.s. metótrexat ≤ 25 mg/viku. Tvisvar í viku í 6 mánuði, var 25 mg skammtur af Enbrel eða lyfleysu gefinn undir húð (byggt á rannsóknum til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki). Við lok tvíblindu

rannsóknarinnar, gátu sjúklingar tekið þátt í langtíma opinni framhaldsrannsókn þannig að heildarlengd rannsóknar var allt að 2 ár.

Klínísk viðbrögð voru sýnd sem prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu svörun 20, 50 og 70 samkvæmt ACR og þeirra sem sýndu bata skv. Psoriatic Arthritis Response Criteria. Samantekt á niðurstöðum má sjá í töflu hér á eftir.

| Svörun hjá sóragigtarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu | | |
|--|---------------------|--------------------------------|
| Svörun hjá sóragigt | % sjúklinga | |
| | Lyfleysa n = 104 | Enbrel ^a n = 101 |
| ACR 20 | | |
| Mánuður 3 | 15 | 59 ^b |
| Mánuður 6 | 13 | 50 ^b |
| ACR 50 | | |
| Mánuður 3 | 4 | 38 ^b |
| Mánuður 6 | 4 | 37 ^b |
| ACR 70 | | |
| Mánuður 3 | 0 | 11 ^b |
| Mánuður 6 | 1 | 9 ^c |
| PsARC | | |
| Mánuður 3 | 31 | 72 ^b |
| Mánuður 6 | 23 | 70 ^b |

a: 25 mg Enbrel undir húð tvisvar í viku

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

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

Meðal sjúklinga með sóragigt sem fengu Enbrel var klínísk svörun augljós við fyrstu endurkomu (4 vikur) og viðhélst allan meðferðartímann þ.e.a.s. í 6 mánuði. Enbrel var marktækt betra en lyfleysa í öllum mælingum á virkni sjúkdómsins ($p < 0,001$) og svörunin var svipuð hvort sem það var með eða án samtímis meðhöndlun á metótrexati. Lífsgæði psoriasis sjúklinga var metin á hverjum tímapunkti út frá fötlunarstuðli HAQ. Á hverjum tímapunkti var marktækur bati á fötlunarstigi hjá sjúklingum með sóragigt sem fengu meðferð með Enbrel samanborið við lyfleysu ($p < 0,001$).

Breytingar á röntgenmynd voru metnar í rannsókn á sóragigt. Í upphafi voru teknar röntgenmyndir af höndum og úlnliðum og síðan eftir 6, 12 og 24 mánuði. Breytingar á TSS (Total sharp score) eftir 12 mánuði sjást í töflunni hér að neðan. Í greiningu þar sem allir sjúklingar sem hættu í rannsókninni, af hvaða ástæðu sem er, voru metnir sem þeim hefði versnað, var hlutfall sjúklinga sem ekki versnaði (TSS breyting $\leq 0,5$) eftir 12 mánuði, hærra hjá þeim sem fengu Enbrel en hjá þeim sem fengu lyfleysu (73% vs. 47% í sömu röð; $p \leq 0,001$). Ahrif Enbrel á versnun samkvæmt röntgenmynd, héldust hjá sjúklingum sem héldu áfram í meðferð á öðru ári. Í ljós kom að það hægðist á fjölliða liðskemmdum í útlimum hjá sjúklingum með sjúkdómseinkenni í samhverfum liðum.

| Meðal (SF) árlegar breytingar frá upphafi á TSS | | |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Tími | Lyfleysa (n = 104) | Etanercept (n = 101) |
| Mánuður 12 | 1,00 (0,29) | -0,03 (0,09) ^a |

SF = staðalfrávik

a. $p = 0,0001$.

Enbrel meðferð leiddi til bættrar hreyfigetu á meðan á tvíblindu rannsókninni stóð og sá ávinningur hélst við langtímameðferð upp í 2 ár.

Ónógar sannanir eru fyrir virkni Enbrel hjá sjúklingum með liðsjúkdóm sem líkist hryggikt og psoriasis skemmandi liðbólgu (ankylosing spondylitis-like and arthritis mutilans psoriatic arthropathies) vegna þess hve fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir.

Engin rannsókn hefur verið gerð með 50 mg skammtaáætlun einu sinni í viku hjá sjúklingum með sóragigt. Staðfesting á virkni með gjöf einu sinni í viku hjá þessum sjúklingahópi er byggð á gögnum sjúklinga með hryggikt.

Fullorðnir sjúklingar með hryggikt

Virkni Enbrel við hryggikt var metin í þremur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum þar sem borin var saman gjöf 25 mg af Enbrel tvisvar í viku, við lyfleysu. Heildarfjöldi sjúklinga sem tóku þátt var 401 sjúklingur og af þeim voru 203 meðhöndlaðir með Enbrel. Stærsta rannsóknin (n=277) var gerð á sjúklingum á aldrinum 18-70 ára, sem höfðu virka hryggikt skilgreinda á sjónrænum kvarða (visual analogue scale) (VAS) með gildi > 30 fyrir meðaltal af því hversu lengi morgunstirðleiki stóð yfir og hversu mikill hann var og VAS gildi > 30 í a.m.k. tveimur af eftirfarandi þremur þáttum: heildarmat sjúklingsins; meðal VAS gildi fyrir bakverk að nóttu og heildarbakverk; meðaltal 10 spurninga á kvarða sem metur hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)). Sjúklingar sem voru í meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, bólgueyðandi verkjalyfjum eða barksterum gátu haldið áfram þeirri meðferð á stöðugum skömmtum. Sjúklingar með stífa hryggjarliði í allri hryggjarsúlunni voru ekki teknir með í rannsóknina. Gefnir voru 25 mg skammtar af Enbrel (byggt á rannsókn til að finna skammta hjá sjúklingum með iktsýki) eða lyfleysa, undir húð tvisvar í viku í 6 mánuði hjá 138 sjúklingum.

Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 20) var 20% framför í að minnsta kosti 3 af þeim 4 mengjum (domains) sem lágu til grundvallar við matið (heildarmat sjúklings, bakverkur, BASFI og bólgur) og að ekki hafði orðið afturför í því mengi sem eftir var. Stuðst var við sömu skilyrði við ASAS 50 og 70 og miðað við 50% eða 70% framför.

Samanborið við lyfleysu leiddi meðhöndlun með Enbrel til marktæks bata skv. ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 strax eftir 2 vikna meðferð.

| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum í klínískri samanburðarrannsókn við lyfleysu | | |
|---|-----------------------------|---------------------------|
| | % sjúklinga | |
| Svörun hjá hryggiktarsjúklingum | Lyfleysa N = 139 | Enbrel N = 138 |
| ASAS 20 | | |
| 2 vikur | 22 | 46 ^a |
| 3 mánuðir | 27 | 60 ^a |
| 6 mánuðir | 23 | 58 ^a |
| ASAS 50 | | |
| 2 vikur | 7 | 24 ^a |
| 3 mánuðir | 13 | 45 ^a |
| 6 mánuðir | 10 | 42 ^a |
| ASAS 70 | | |
| 2 vikur | 2 | 12 ^b |
| 3 mánuðir | 7 | 29 ^b |
| 6 mánuðir | 5 | 28 ^b |
| a: p < 0,001, Enbrel vs. lyfleysa | | |
| b: p = 0,002, Enbrel vs. lyfleysa | | |

Meðal sjúklinga með hryggikt sem fengu Enbrel, var klínísk svörun greinileg við fyrstu endurkomu (2 vikur) og hélst í þá 6 mánuði sem rannsóknin stóð yfir. Svörun var svipuð hjá sjúklingum hvort sem þeir fengu samhliða meðferð í upphafi eða ekki.

Svipaðar niðurstöður fengust úr hinum hryggiktar rannsóknunum tveimur sem voru minni.

Í fjórðu rannsókninni var öryggi og virkni 50 mg Enbrel (tveir 25 mg skammtar undir húð) gefið einu sinni í viku samanborið við 25 mg Enbrel gefið tvisvar í viku, metið í tvíblindri lyfleysu samanburðarrannsókn hjá 356 sjúklingum með virka hryggikt. Öryggi og virkni við gjöf 50 mg einu sinni í viku og 25 mg tvisvar í viku voru svipuð.

Fullorðnir sjúklingar með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu

Rannsókn 1

Virkni Enbrel hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hryggikt samkvæmt röntgengreiningu (non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-AxSpa)) var metin í 12 vikna slembiraðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var lagt mat á 215 fullorðna sjúklinga, aðlagð meðferðarþýði (modified intent-to-treat population) með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára að aldri), sem skilgreindir voru sem þeir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði ASAS flokkunar á áslægum hryggbólgujúkdómi en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði sjúkdómsins. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAIDs). Á tvíblinda tímabilinu fengu sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku eða lyfleysu í 12 vikur. Aðalmælikvarði á virkni (ASAS 40) var 40% framför í a.m.k. þremur af hinum fjórum flokkum ASAS og að ekki hafði orðið afturför í hinum flokkunum. Í kjölfar tvíblinda tímabilsins tók við opið tímabil, þar sem allir sjúklingar fengu Enbrel 50 mg einu sinni í viku í allt að 92 vikur til viðbótar. Segulómun var gerð á spjaldlið og hrygg til að meta bólgur við upphaf meðferðar og eftir 12 og 104 vikur.

Í samanburði við lyfleysu varð tölfræðilega marktæk framför skv. ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6 við meðferð með Enbrel. Marktæk framför kom einnig fram skv. ASAS sjúkdómshléi að hluta til (ASAS partial remission) og BASDAI 50. Niðurstöður í viku 12 koma fram í töflunni hér fyrir neðan.

Virknisvörun á nr-AxSpa í samanburðarrannsókn við lyfleysu: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum

| Tvíblind klínísk svörun í viku 12 | Lyfleysa N=106 til 109* | Enbrel N=103 til 105* |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40 | 15,7 | 32,4 ^b |
| ASAS 20 | 36,1 | 52,4 ^c |
| ASAS 5/6 | 10,4 | 33,0 ^a |
| ASAS sjúkdómshlé að hluta til | 11,9 | 24,8 ^c |
| BASDAI***50 | 23,9 | 43,8 ^b |

*Hjá sumum sjúklingum fengust ekki fullkomin gögn fyrir hvern endapunkt

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: p < 0,001, b:< 0,01 og c:< 0,05 fyrir Enbrel annars vegar og lyfleysu hins vegar

Í viku 12 var tölfræðilega marktæk framför í SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) skori fyrir spjaldlið samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel. Leiðrétt meðaltalsbreyting frá upphafsgildi var 3,8 fyrir sjúklinga sem fengu Enbrel (n=95) samanborið við 0,8 hjá þeim sem fengu lyfleysu (n=105) (p < 0,001). Í viku 104 var meðaltalsbreyting frá upphafsgildi í SPARCC skori 4,64 fyrir spjaldlið (n=153) og 1,40 fyrir hrygg (n=154) samkvæmt segulómun hjá sjúklingum sem fengu Enbrel.

Hjá sjúklingum sem fengu Enbrel var framför frá upphafsgildi fram í viku 12 marktækt meiri en hjá þeim sem fengu lyfleysu, samkvæmt flestum greiningum á heilsutengdum lífsgæðum og líkamlegri

færni, þ.m.t. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D Overall Health State Score og SF-36 Physical Component Score.

Klínísk svörun hjá sjúklingum með nr-AxSpa sem fengu Enbrel var greinileg við fyrstu skoðun (2 vikur) og var viðvarandi í meðferð sem stóð í 2 ár. Framfarir á heilsutengdum lífsgæðum og líkamsfærni héldust einnig við meðferð sem stóð í 2 ár. Engar nýjar öryggisupplýsingar komu fram á þessu 2 ára tímabili. Í viku 104 sýndi röntgenmynd á hrygg að sjúkdómurinn var kominn á annað stig báðum megin hjá 8 einstaklingum samkvæmt aðlöguðu New York Radiological Grade, sem bendir til áslægs hryggbólgsjúkdóms.

Rannsókn 2

Í þessari fjölsetra, opinni 4. stigs, 3-tímabila rannsókn voru metin tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt og meðferð með Enbrel hafin á ný hjá sjúklingum með virkan nr-AxSpa sem náðu viðunandi svörun (óvirkur sjúkdómur eins og skilgreint er með ASDAS-skori (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)) fyrir C-reactive prótein (CRP) lægra en 1,3) eftir 24 vikna meðferð.

209 fullorðnir sjúklingar með virkan nr-AxSpa (18 til 49 ára), skilgreindir sem þeir sjúklingar sem uppfylltu Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) flokkunarviðmið fyrir áslægan hryggbólgsjúkdóm (en uppfylltu ekki breytt New York-skilyrði fyrir hryggikt), sem fengu jákvæðar niðurstöður í segulómsskoðun (virk bólga samkvæmt segulómsskoðun sem bendir sterklega til spjaldliðsbólgu í tengslum við hryggikt) og/eða jákvætt hsCRP (skilgreint sem mjög næmt C-reactive prótein [hsCRP] > 3 mg/l) og virk einkenni skilgreind með C-reactive prótein skori skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1 í skimunarheimsókn, fengu Enbrel 50 mg vikulega í opinni rannsókn ásamt stöðugri meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum í ákjósanlegustu þolanlegu bólgueyðandi skömmtum í 24 vikur á 1. tímabilinu. Sjúklingarnir þurftu einnig að hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða óþol við meðferð með tveimur eða fleiri bólgueyðandi gigtarlyfjum. Í viku 24, voru 119 (57%) sjúklingar með óvirkan sjúkdóm og hófu þeir 2. tímabilið með 40-vikna fasa þar sem þeim var ekki gefið etanercept en þeir fengu áfram meðhöndlun með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Aðalmælikvarði á virkni var endurkoma sjúkdómsins (skilgreint sem sökk skv. ASDAS hærra eða jafnt og 2,1) innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt. Sjúklingar með endurkomu sjúkdóms fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur (3. tímabil).

Á 2. tímabilinu hækkaði hlutfall sjúklinga sem fengu ≥ 1 endurkomu úr 22% (25/112) í viku 4 í 67% (77/115) í viku 40. Í heild fengu 75% (86/115) sjúklinga endurkomu á einhverjum tíma innan 40 vikna eftir að meðferð með Enbrel var hætt.

Lykilaukamarkmið rannsóknar 2 var að meta tíma fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt og auk þess að bera tíma fram að endurkomu saman við það sem kom fram hjá sjúklingum í rannsókn 1 sem uppfylltu þátttökuskilyrði fyrir fasann þar sem lyfjagjöf var hætt í rannsókn 2 en héldu áfram Enbrel meðferð.

Miðgildistími fram að endurkomu eftir að meðferð með Enbrel var hætt var 16 vikur (95% CI: 13-24 vikur). Færri en 25% sjúklinga í rannsókn 1 þar sem meðferð var ekki hætt fengu endurkomu á því sem jafngildir 40-vikum eins og á 2. tímabilinu í rannsókn 2. Tími fram að endurkomu var tölfræðilega marktækt styttri hjá einstaklingum sem hættu meðferð með Enbrel (rannsókn 2) samanborið við einstaklinga sem fengu samfellda meðferð með etanercept (rannsókn 1), $p < 0,0001$.

Af þeim 87 sjúklingum sem tóku þátt í 3. tímabilinu og fengu aftur meðferð með Enbrel 50 mg vikulega í 12 vikur, náðu 62% (54/87) aftur óvirkum sjúkdómi og 50% þeirra náðu því aftur innan 5 vikna (95% CI: 4-8 vikur).

Fullorðnir sjúklingar með skellupsoriasis

Enbrel er ráðlagt fyrir sjúklinga sem eru skilgreindir í kafla 4.1. Sjúklingar í markhópnum sem „hafa ekki svarað“ eru skilgreindir þannig að þeir hafi sýnt ófullnægjandi svörun (PASI < 50 eða PGA minna en gott) eða að sjúkdómurinn hafi versnað meðan á meðferð stóð þar sem gefnir voru

fullnægjandi skammtar í nægjanlega langan tíma til að meta svörun með í það minnsta einni af þremur megin altækum meðferðum sem í boði eru.

Virgni Enbrel miðað við aðrar altækar meðferðir hjá sjúklingum með meðalsvæsinn til svæsinn psoriasis (sem svarar öðrum altækum meðferðum) hefur ekki verið metin með rannsóknum sem bera Enbrel beint saman við aðrar altækar meðferðir. Í staðinn hefur öryggi og virkni Enbrel verið metið í fjórum slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum við lyfleysu. Í öllum fjórum rannsóknum var aðalendapunktur verkunar hlutfall sjúklinga með $\geq 75\%$ bata mælt með PASI kvarða (Psoriasis Area and Severity Index Score (PASI 75 svörun)) miðað við grunnildi eftir 12 vikna meðferð.

Rannsókn 1 var annars stigs rannsókn á sjúklingum með virkan en klínískt stöðugan skellupsoriasis sem náði til $\geq 10\%$ af líkamsyfirborði. Sjúklingarnir voru ≥ 18 ára. 112 sjúklingum var slembiraðað í hópa sem fengu Enbrel 25 mg (n=57) eða lyfleysu (n=55) tvisvar í viku í 24 vikur.

Rannsókn 2 mat 652 sjúklinga með langvarandi skellupsoriasis og notað var sama viðmið til þess að velja sjúklinga og í rannsókn 1 að viðbættu því að gildi á PASI kvarða (psoriasis svæði og alvarleika gildi) varð að vera að lágmarki 10 þegar matið fór fram. Enbrel var gefið í skömmtunum 25 mg einu sinni í viku, 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg tvisvar í viku samfelt í 6 mánuði. Fyrstu 12 vikurnar á tvíblinda meðhöndlunar tímabilinu fengu sjúklingar lyfleysu eða einn af áðurnefndum þremur Enbrel skömmtum. Eftir 12 vikna meðhöndlun byrjuðu sjúklingar í lyfleysuhópnum að fá Enbrel (25 mg tvisvar í viku) blint. Sjúklingar í hópnum þar sem var virk meðhöndlun héldu áfram í 24 vikur á þeim skammti sem þeir byrjuðu á í upphafi.

Rannsókn 3 náði yfir 583 sjúklinga og sjúklingar voru valdir inn á sama hátt og í rannsókn 2. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 25 mg eða 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu tvisvar í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 25 mg Enbrel tvisvar í viku óblindað í 24 vikur í viðbót.

Rannsókn 4 náði yfir 142 sjúklinga sem valdir voru inn á svipaðan hátt og í rannsókn 2 og 3. Sjúklingar í þessari rannsókn fengu 50 mg Enbrel skammt eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur og síðan fengu allir sjúklingar 50 mg Enbrel einu sinni í viku óblindað í 12 vikur í viðbót.

Eftir 12 vikur sýndu niðurstöður úr rannsókn 1 að marktækt fleiri sjúklingar voru með PASI 75 svörun í hópnum sem meðhöndlaður var með Enbrel (30%) en í lyfleysu hópnum (2%) ($p < 0,0001$). Eftir 24 vikur höfðu 56% sjúklinganna í Enbrel hópnum náð PASI 75 borið saman við 5% í lyfleysu hópnum. Mikilvægustu niðurstöður úr rannsóknum 2, 3 og 4 eru sýndar í töflu hér að neðan.

Svörun hjá sjúklingum með psoriasis í rannsóknum 2, 3 og 4

| Svörun (%) | -----Rannsókn 2----- | | | | -----Rannsókn 3----- | | | -----Rannsókn 4----- | | | |
|--|-------------------------------------|---|--|---|--|-------------------------------------|--|--|------------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Lyfleysa a n = 166 vika 12 | -----Enbrel----- | | | | Lyfleysa a n = 193 vika 12 | -----Enbrel----- | | Lyfleysa a n = 46 vika 12 | -----Enbrel----- | |
| | | 25 mg 2x viku n = 16 2 vik a 1 2 | 50 mg 2x viku n = 16 2 vik a 2 4 ^a | 50 mg 2x viku n = 16 4 vik a 1 2 | 50 mg 2x viku n = 16 4 vik a 2 4 ^a | | 25 mg 2x viku n = 196 vika 12 | 50 mg 2x viku n = 196 vika 12 | | 50 mg 1x viku n = 96 vika 12 | 50 mg 1x viku n = 90 vika 24 ^a |
| PASI 50 | 14 | 58* | 70 | 74* | 77 | 9 | 64* | 77* | 9 | 69* | 83 |
| PASI 75 | 4 | 34* | 44 | 49* | 59 | 3 | 34* | 49* | 2 | 38* | 71 |
| DSGA ^b , hreint eða svo til hreint | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 |

*p ≤ 0,0001 borið saman við lyfleysu

a. Enginn tölfræðilegur samanburður við lyfleysu var gerður í viku 24 í rannsóknum 2 og 4 vegna þess að upphafs lyfleysuhópur fékk Enbrel 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni frá viku 13 til 24.

b. Heildarmat húðlæknis (Dermatologist Static Global Assessment): Hreint eða svo til hreint er skilgreint sem 0 eða 1 á kvarðanum 0 til 5.

Meðal sjúklinga með skellupsoriasis sem fengu Enbrel kom fram marktæk svörun miðað við lyfleysu strax í fyrstu skoðun (2 vikur) og hélst hún í þær 24 vikur sem meðhöndlunin stóð yfir.

Í rannsókn 2 var einnig tímabil þar sem lyfjameðferð var hætt, þar sem sjúklingar sem höfðu fengið bata í PASI um að minnsta kosti 50% í viku 24, voru látnir hætta meðferð. Fylgst var með sjúklingum eftir að meðferð var hætt, með tilliti til mikillar versunar (PASI 150% frá grunnlínu) og tíma fram að bakslagi (skilgreint sem minnkun um a.m.k. helming batans sem náðist frá grunnlínu til viku 24). Á tímabilinu sem lyfjagjöf var hætt, komu einkenni psoriasis smám saman til baka og var miðgildis tími bakslags sjúkdóms 3 mánuðir. Hvorki varð vart við afturkast sjúkdómsins né alvarlegar psoriasis-tengdar aukaverkanir. Vísbendingar voru um að endurmeðhöndlun með Enbrel hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu meðferð gæfi ávinning.

Af sjúklingunum í rannsókn 3 sem í upphafi var slembiraðað til að fá 50 mg tvisvar í viku og höfðu síðan fengið lækkaðan Enbrel skammt niður í 25 mg tvisvar í viku eftir 12 vikur héldu flestir (77%) PASI 75 svörun sinni í 36 vikur. Hjá sjúklingum sem fengu 25 mg tvisvar í viku yfir allt rannsóknartímabilið, hélt PASI 75 svörun áfram að aukast milli viku 12 og viku 36.

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Enbrel í rannsókn 4 var með PASI 75 í viku 12 (38%) borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu (2%) (p < 0,0001). Sjúklingum sem fengu 50 mg einu sinni í viku alla rannsóknina, hélt áfram að batna og 71% náðu PASI 75 í viku 24.

Í langtíma (allt að 34 mánaða) opinni rannsókn þar sem Enbrel var gefið án hlés, hélst klínísk svörun og öryggi var sambærilegt og í styttri rannsóknum.

Greining á gögnum úr klínískum rannsóknum sýndi engin lágmarkseinkenni sjúkdóms sem hjálpað gæti læknum í að velja hentugasta skammt (tímabundinn eða langtíma). Því skal byggja val um tímabundna eða langtíma meðferð á mati læknis og þörfum einstakra sjúklinga.

Mótefni gegn Enbrel

Mótefni gegn etanercept hafa fundist í sermi einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með etanercept. Engin þessara mótefna voru hlutleysandi og þau eru venjulega skammvinn. Ekkert samhengi virðist vera á milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Í klínískri tilraun, þar sem einstaklingar fengu etanercept í allt að 12 mánuði, var uppsöfnuð tíðni etanercept mótefna í sermi um það bil 6% hjá einstaklingum með iktsýki og um það bil 7,5% hjá einstaklingum með sóragigt, 2% hjá einstaklingum með hryggigt, 7% hjá einstaklingum með psoriasis, 9,7% hjá einstaklingum með barnapsoriasis og 4,8% hjá einstaklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Hlutfall einstaklinga sem myndaði mótefni gegn etanercept í langtímarannsókn (sem stóð í allt að 3,5 ár) jókst með tímanum eins og búist var við. Vegna þess hve skammvinn þessi mótefni eru, var tíðni mótefnamyndunar hins vegar, við hvert mat, yfirleitt minna en 7%, fyrir einstaklinga með iktsýki- og psoriasis.

Í langtíma psoriasis rannsókn þar sem sjúklingar fengu 50 mg tvisvar í viku í 96 vikur, var tíðni mótefnamyndunar við hvert mat allt að u.þ.b. 9%.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Lagt var mat á öryggi og verkun Enbrel í tveggja hluta rannsókn á 69 börnum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð og margs konar gerðir barnaliðagigtar (fjölliðagigt, fáliðagigt, almenn upphafseinkenni). Sjúklingar á aldrinum 4 til 17 ára með meðal til svæsna sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð með óþol fyrir metótrexati tóku þátt í rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram að taka staðlaðan skammt af bólgueyðandi lyfi (ekki stera) og/eða prednisoni (< 0,2 mg/kg/dag eða hámark 10 mg). Í fyrsta hluta rannsóknarinnar fengu allir sjúklingarnir 0,4 mg/kg (hámark 25 mg skammt) af Enbrel gefið undir húð tvisvar sinnum í viku. Í öðrum hluta rannsóknarinnar, var sjúklingum sem svöruðu klínískt á degi 90, slembiraðað í annaðhvort áframhaldandi meðferð með Enbrel eða lyfleysu í 4 mánuði og síðan var lagt mat á endurkomu sjúkdómsins. Lagt var mat á svörun með því að nota ACR Pedi 30, sem er skilgreint sem $\geq 30\%$ bati í að minnsta kosti 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ afturför í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildunum, þar með talið fjöldi bólginna liða, hreyfihömlun og alhliðamat læknis og sjúklings/foreldris, mat á starfshæfni og sökk. Endurkoma sjúkdóms var skilgreind sem $\geq 30\%$ afturför í 3 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og $\geq 30\%$ bati í ekki fleirum en 1 af 6 helstu JRA viðmiðunargildum og í að minnsta kosti tveimur bólgnum liðum.

Í hluta 1 af rannsókninni, svöruðu 51 af 69 (74%) sjúklingum meðferð og héldu áfram í hluta 2 rannsóknarinnar. Í hluta 2, fengu 6 af 25 (24%) sjúklingum sem héldu áfram á Enbrel aftur einkenni samanborið við 20 af 26 (77%) í lyfleysuhópnum ($p=0,007$). Miðgildi endurkomutíma sjúkdómsins var ≥ 116 dagar frá byrjun hluta 2 rannsóknarinnar hjá sjúklingum sem fengu Enbrel en 28 dagar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Sumir sjúklingar sem svöruðu meðferð á degi 90 og fóru inn í hluta 2 rannsóknarinnar og héldu áfram á Enbrel héldu áfram að batna frá þriðja mánuði fram yfir 7. mánuð meðan sjúklingar sem fengu lyfleysu urðu ekki betri.

Í opinni framhaldsrannsókn á öryggi lyfsins héldu 58 börn sem tekið höfðu þátt í fyrri rannsókninni (frá 4 ára aldri þegar þau hófu þátttöku) áfram að fá Enbrel í allt að 10 ár. Tíðni alvarlegra aukaverkana og alvarlegra sýkinga jókst ekki við langtímanotkun.

Langtímaöryggi einlyfjameðferðar með Enbrel ($n=103$), meðferðar með Enbrel ásamt metótrexati ($n=294$) og einlyfjameðferðar með metótrexati ($n=197$) var metið í allt að 3 ár í skrá yfir 594 börn á aldrinum 2 til 18 ára með sjálfvakta barnaliðagigt og voru 39 þeirra 2 til 3 ára. Í heild voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu etanercept en hjá þeim sem aðeins fengu metótrexat (3,8% borið saman við 2%) og sýkingar sem tengdust notkun etanercepts voru alvarlegri.

Í annarri opinni rannsókn (n=127), þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 60 sjúklingar með útbreidda fáliðagigt (extended oligoarthritis) (15 sjúklingar á aldrinum 2 til 4 ára, 23 sjúklingar á aldrinum 5 til 11 ára og 22 sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára), 38 sjúklingar með festumeinstengda liðagigt (enthesitis-related arthritis) (á aldrinum 12 til 17 ára) og 29 sjúklingar með sóragigt (á aldrinum 12 til 17 ára) Enbrel í skömmtum sem námu 0,8 mg/kg (hámark 50 mg í einum skammti) vikulega í 12 vikur. Meirihluti sjúklinga með hverja undirgerð sjálfvakinnar barnaliðagigtar náði ACR Pedi 30 viðmiðum og sýndi klínískar framfarir í viðbótarmælibreytum svo sem fjölda aumra liða og heildarmati læknis. Öryggisnið var sambærilegt og í öðrum rannsóknum á sjálfvakinni barnaliðagigt.

Af þeim 127 sjúklingum sem tóku þátt í aðalrannsókninni tóku 109 þátt í opnu framhaldsrannsókninni og var fylgt eftir í 8 ár til viðbótar í samtals allt að 10 ár. Í lok framhaldsrannsóknarinnar höfðu 84/109 (77%) sjúklingar lokið rannsókninni; 27 (25%) á meðan þeir voru að taka Enbrel, 7 (6%) höfðu hætt meðferð vegna lítills/óvirks sjúkdóms; 5 (5%) höfðu byrjað aftur að nota Enbrel eftir að hafa áður hætt meðferðinni og 45 (41%) höfðu hætt notkun Enbrel (en voru áfram undir eftirliti); 25/109 (23%) sjúklinga hættu þátttöku í rannsókninni fyrir fullt og allt. Framförum á klínísku ástandi sem náðust í aðalrannsókninni var almennt viðhaldið með tilliti til allra endapunkta verkunar allt eftirlitstímabilið. Sjúklingar sem voru að taka Enbrel gátu annaðhvort farið í valkvætt tímabil þar sem meðferðinni var hætt eða meðferðin var hafin á ný einu sinni meðan á framhaldsrannsókninni stóð, byggt á mat rannsakanda á klínískri svörun. 30 sjúklingar voru skráðir í tímabilið þar sem meðferð var hætt. Tilkynt var að 17 sjúklingar voru með endurkomu (skilgreint sem $\geq 30\%$ versnun a.m.k. 3 af 6 ACR Pedi þáttum með $\geq 30\%$ framför hjá ekki fleiri en 1 af þeim 6 þáttum sem eftir eru og í að minnsta kosti 2 bólgnum liðum); miðgildistími fram að endurkomu eftir að notkun Enbrel var hætt var 190 dagar. Hjá 13 sjúklingum var meðferð hafin á ný og miðgildistími fram að því að meðferð var hafin á ný frá því að meðferð var hætt var metinn 274 dagar. Vegna lítills gagnafjölda þarf að gæta varúðar við túlkun þessara niðurstaðna.

Öryggisnið var sambærilegt og í aðalrannsókninni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt sem leggja mat á áhrif á áframhaldandi meðferð með Enbrel hjá sjúklingum sem ekki hafa svarað meðferð eftir 3 mánuði. Ekki hafa heldur verið gerðar rannsóknir til að leggja mat á áhrif þess að minnka ráðlagða skammta af Enbrel eftir langtímanotkun lyfsins hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt.

Börn með skellupsoriasis

Virgni Enbrel var metin með slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu þar sem 211 börn á aldrinum 4 til 7 ára með meðalsvæsinn til svæsinn skellupsoriasis (skilgreint með sPGA stigafjölda ≥ 3 sem felur í sér $\geq 10\%$ af BSA (yfirborðsflatarmáli líkamans) og PASI ≥ 12). Hæfir sjúklingar voru þeir sem höfðu sögu um ljósameðferð, meðferð sem tók til alls líkamans eða fengu ekki viðunandi svörun með staðbundinni meðferð.

Sjúklingar fengu Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) eða lyfleysu einu sinni í viku í 12 vikur. Fleiri sjúklingar sem slembiraðað var í Enbrel hópinn höfðu fengið jákvæða svörun í viku 12 (t.d. PASI 75) miðað við þá sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn.

Skellupsoriasis hjá börnum - niðurstöður eftir 12 vikur

| | Enbrel 0,8 mg/kg einu sinni í viku (N = 106) | Lyfleysa (N = 105) |
|---|---|-----------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA „ekki til staðar“ eða „minniháttar“, n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Skammstöfun: sPGA – static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ miðað við lyfleysu.

Eftir 12 vikna tvíblindað meðferðartímabil fengu allir sjúklingar Enbrel 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku í 24 vikur til viðbótar. Svörun sem sást á opna tímabilinu var svipuð þeirri sem sást á tvíblinda tímabilinu.

Á slembiröðuðu tímabili þar sem lyfjameðferð var hætt (randomised withdrawal period) fengu marktækt fleiri sjúklingar, sem var endurslembiraðað til að fá lyfleysu, sjúkdómsbakslag (tap á PASI 75 svörun) samanborið við sjúklinga sem var endurslembiraðað til að fá Enbrel. Með áframhaldandi meðferð var svörun viðhaldið í allt að 48 vikur.

Langtímaöryggi og virkni Enbrel 0,8 mg/kg (allt að 50 mg) einu sinni í viku var metið í opinni framhaldsrannsókn á 181 barni með skellupsoriasis í allt að 2 ár umfram 48 vikna rannsóknartímabilið sem lýst er hér að ofan. Langtímareynsla af Enbrel var almennt sambærileg við það sem sást í 48 vikna rannsókninni og engin ný öryggisatriði komu í ljós.

5.2 Lyfjahvörf

Gildi etanercepts í sermi voru ákvörðuð með ELISA aðferð, sem einnig getur greint ELISA næm umbrotsefni etanercepts.

Frásög

Etanercept frásogast hægt frá stungustað þegar það er gefið undir húð, hámarksþéttni næst 48 klst. eftir stakan skammt. Nýting (absolute bioavailability) er 76%. Gert er ráð fyrir að þéttni í blóði við jafnvægi eftir gjöf lyfsins tvisvar í viku sé um það bil tvisvar sinnum hærra en eftir staka skammta. Hámarksþéttni í sermi hjá heilbrigðum einstaklingum mældist að meðaltali $1,65 \pm 0,66$ $\mu\text{g/ml}$, og flatarmálið undir blóðþéttiferli mældist $235 \pm 96,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ eftir gjöf staks 25 mg skammts af Enbrel undir húð.

Meðalþéttni í sermi við jafnvægi hjá iktsýkisjúklingum í meðferð með 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($n=21$) var C_{\max} 2,4 mg/l, C_{\min} 1,2 mg/l og AUC var 297 mg klst./l og hjá iktsýkisjúklingum á meðferð með 25 mg Enbrel tvisvar í viku ($n=16$) var C_{\max} 2,6 mg/l, C_{\min} 1,4 mg/l og AUC var 316 mg klst./l. Í opinni, stakskammta víxlunarrannsókn (crossover study) á heilbrigðum sjálfboðaliðum í tveimur meðhöndlunarhópum kom fram að stök inndæling með etanercept 50 mg/ml jafngilti tveimur samtímis inndælingum með 25 mg/ml.

Í þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með hryggikt var AUC fyrir etanercept við jafnvægi 466 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 50 mg Enbrel einu sinni í viku ($N=154$) og 474 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$ fyrir 25 mg tvisvar í viku ($N=148$).

Dreifing

Blóðþéttnikúrfa etanercepts er tvíveldisfallkúrfa. Dreifingarrúmmál eftir einstakan skammt af etanercept er 7,6 l, á meðan dreifingarrúmmálið eftir endurtekna skammta er 10,4 l.

Brotthvarf

Etanercept skilst hægt út úr líkamanum. Helmingunartími er langur, u.þ.b. 70 klst. Úthreinsun er u.þ.b. 0,066 l/klst. hjá sjúklingum með iktsýki, aðeins lægri en hjá heilbrigðum, en þar er hún 0,11 l/klst. Auk þess eru lyfjahvörf Enbrel svipuð í iktsýkisjúklingum, hryggiktarsjúklingum og sjúklingum með skellupsoriasis.

Ekki er munur á lyfjahvörfum í konum og körlum.

Línulegt samband

Ekki hefur verið lagt mat á áhrif skammtastærðar á lyfjahvörfin, en engar vísbendingar eru um mettnun á útskilnaði á skammtabilinu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þó útskilnaður á geislavirkni eigi sér stað með þvagi hjá sjúklingum og sjálfboðaliðum sem fengu geislamerkt etanercept, kom ekki í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða nýrnabilun. Skert nýrnastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Skert lifrastarfsemi

Ekki kom í ljós aukin þéttni etanercepts hjá sjúklingum með bráða lifrabilun. Skert lifrastarfsemi á ekki að krefjast breytingar á skammtastærð.

Aldraðir

Áhrif aldurs á lyfjahvörf voru rannsökuð í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum með greiningu á styrk etanercepts í sermi. Áætluð úthreinsun og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum 65 til 87 ára voru svipuð og hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Börn með sjálfvakta barnaliðagigt

Í klínískri rannsókn á Enbrel á sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt af fjölliðagerð, fengu 69 sjúklingar (á aldrinum 4 til 17 ára) 0,4 mg Enbrel/kg tvisvar í viku í þrjá mánuði. Blóðþéttniferlar voru svipaðir og hjá fullorðnum iktsýkisjúklingum. Úthreinsun hjá yngstu börnunum (4 ára) var minni (meiri úthreinsun ef tekið er tillit til þyngdar) en hjá eldri börnum (12 ára) og fullorðnum. Líkan fyrir skammtastærðir gefur til kynna að eldri börn (á aldrinum 10-17 ára) muni sýna svipuð gildi í sermi og fullorðnir en yngri börnin muni sýna umtalsvert lægri gildi.

Börn með skellupsoriasis

Börn með skellupsoriasis (á aldrinum 4 til- 17 ára) fengu 0,8 mg/kg (að hámarki 50 mg á viku) af etanercept einu sinni í viku í allt að 48 vikur. Meðalþéttni lágstyrks í sermi við jafnvægi var á bilinu 1,6 til 2,1 mcg/ml í vikum 12, 24 og 48. Þessi meðalþéttni hjá börnum með skellupsoriasis var svipuð þeirri þéttni sem kom fram hjá sjúklingum með sjálfvakta barnaliðagigt (meðhöndlaðir með 0,4 mg/kg etanercept tvisvar í viku, að hámarki 50 mg á viku). Þessi meðalþéttni var svipuð þeirri sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með skellupsoriasis sem fengu 25 mg etanercept tvisvar í viku.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum til að meta eituráhrif af völdum Enbrel var ekki hægt að ákveða þann skammt sem orsakaði eituráhrif og ekki var hægt að sýna fram á eituráhrif í einstökum líffærum. Niðurstöður úr

fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna gefa til kynna að Enbrel sé ekki skaðlegt fyrir erfðaeefni (non-genotoxic). Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum Enbrel og staðlað mat á frjósemi og eiturverkunum þess eftir burð hafa ekki verið framkvæmdar þar sem hjá nagdýrunum mynduðust hlutleysandi mótefni.

Enbrel olli ekki dauðsföllum eða sýndi aukin merki um eitúráhrif í músum eða rottum eftir stakan 2.000 mg/kg skammt gefinn undir húð eða stakan 1.000 mg/kg skammt í bláæð. Ekki var hægt að ákvarða þann skammt sem olli eitúráhrifum eða sýna fram á að eitúráhrif í einstökum markklíffærum hjá cynomolgus öpum sem fengu lyfjagjöf undir húð tvisvar í viku í 4 eða 26 vikur í röð, í skammti (15 mg/kg) sem leiddi til flatarmáls undir blóðþéttiferli (AUC), byggt á sermisþéttni, sem var meira en 27 sinnum meiri en hjá mönnum eftir ráðlagðan 25 mg skammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósa
Natríum klóríð
L-arginín hýdróklóríð
Natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat
Natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Það má geyma Enbrel við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli.

Geymið rörlykjuna fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Rörlykja fyrir skammtara með innbyggðri 25 mg áfylltri Enbrel sprautu. Áfyllta sprautan í rörlykjunni fyrir skammtara er úr glæru gleri af tegund 1 með 27 gauge nál úr ryðfriú stáli, hörðu nálarhulstri og gúmmítappa. Hart nálarhulstrið á áfylltu sprautunni inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex-afleiða). Sjá kafla 4.4.

Öskjur innihalda 4, 8 eða 24 Enbrel rörlykjur fyrir skammtara með 8, 16 eða 48 sprittklútum. Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Rörlykja fyrir skammtara með innbyggðri 50 mg áfylltri Enbrel sprautu. Áfyllta sprautan í rörlykjunni fyrir skammtara er úr glæru gleri af tegund 1 með 27 gauge nál úr ryðfriú stáli, hörðu nálarhulstri og

gúmmítappa. Hart nálarhulstrið á áfylltu sprautunni inniheldur þurrkað náttúrulegt gúmmí (latex-afleiða). Sjá kafla 4.4.

Öskjur innihalda 2, 4 eða 12 Enbrel rörlykjur fyrir skammtara með 4, 8 eða 24 sprittklútum. Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Áður en Enbrel er gefið, á að leyfa Enbrel rörlykja fyrir skammtara að ná stofuhita (um það bil 15 til 30 mínútur). Ekki á að fjarlægja nálarhulstrið á meðan rörlykja fyrir skammtara nær stofuhita. Þegar horft er í gegnum gátgluggann, á lausnin að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálf gagnsæjar próteinagnir.

Ýtarlegar leiðbeiningar um undirbúning og notkun Enbrel rörlykju fyrir skammtara er að finna í fylgiseðlinum og í notendahandbókinni sem fylgir SMARTCLIC tækinu.

Þetta lyf (rörlykja fyrir skammtara) er eingöngu einnota með SMARTCLIC tækinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. febrúar 2000

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir notkun etanercepts í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafi að gera samkomulag um innihald og snið fræðsluáætlunar, þ.m.t. samskiptamiðla, fyrirkomulag dreifingar og aðra þætti áætlunarinnar við þar til bær yfirvöld í landinu.

Fræðsluáætluninni er ætlað að draga úr hættu á alvarlegum sýkingum og blóðfylluhjartabilun ásamt því að tryggja rekjanleika etanercepts.

Markaðsleyfishafinn skal, í hverju aðildarríki þar sem etanercept er markaðssett, tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi etanercepti og allir sjúklingar sem gert er ráð fyrir að noti etanercept hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni:

- Sjúklingakort
 - Sjúklingakort eru afhent læknum sem ávísa etanercepti til dreifingar handa sjúklingum sem fá etanercept. Þetta kort veitir sjúklingum eftirfarandi mikilvægar öryggisupplýsingar:
 - Etanercept meðferð getur aukið hættu á sýkingu og hjartabilun hjá fullorðnum
 - Teikn eða einkenni þessara öryggisatriða og hvenær leita skuli til heilbrigðisstarfsmanns
 - Leiðbeiningar um að skrá sérlyfjaheiti og lotunúmer lyfsins til að tryggja rekjanleika
 - Tengiliðaupplýsingar þess sem ávísar etanercepti

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU – EU/1/99/126/002

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn, lausn
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas af Enbrel inniheldur 25 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Stungulyfsstofn: Mannítól, súkrósa og trómetamól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn
4 hettuglös með stungulyfsstofni
8 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Ráðlagt er að nota Enbrel lausn strax eftir blöndun (að hámarki innan 6 klukkustunda).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Þú þarft einnig 1 ml af vatni fyrir stungulyf og sprautu til gjafar á Enbrel

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enbrel 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á HETTUGLAS – EU/1/99/126/002

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn, lausn
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
TEXTI FYRIR SKAMMTABAKKA - EU/1/99/126/002**

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn, lausn
etanercept

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU - EU/1/99/126/003-005

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 25 mg af etanercept

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Stungulyfsstofn: Mannítól, súkrósa og trómetamól
Leysir: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

4 hettuglös með stungulyfsstofni
4 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
4 ryðfríar stálnálar til inndælingar
4 millistykki á hettuglös
8 sprittklútar

8 hettuglös með stungulyfsstofni
8 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
8 ryðfríar stálnálar til inndælingar
8 millistykki á hettuglös
16 sprittklútar

24 hettuglös með stungulyfsstofni
24 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
24 ryðfríar stálnálar til inndælingar
24 millistykki á hettuglös
48 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Ráðlagt er að nota Enbrel lausn strax eftir blöndun (að hámarki innan 6 klukkustunda).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/003 – 4 hettuglös
EU/1/99/126/004 – 8 hettuglös
EU/1/99/126/005 – 24 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enbrel 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MIÐA Á HETTUGLAS - EU/1/99/126/003-005

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn, lausn
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á SPRAUTU – EU/1/99/126/003-005

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Enbrel
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml af vatni fyrir stungulyf.

6. ANNAD

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
TEXTI FYRIR SKAMMTABAKKA – EU/1/99/126/003–005**

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn
etanercept

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg áfyllt sprauta)

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta af Enbrel inniheldur 25 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum sprautum

4 áfylltar sprautur
4 sprittklútar

8 áfylltar sprautur
8 sprittklútar

12 áfylltar sprautur
12 sprittklútar

24 áfylltar sprautur
24 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið lausnininni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mínútum eftir að lyfið er tekið úr kæli).
Sprautið hægt, undir 45° til 90° horni við húðina.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ.

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/013 4 áfylltar sprautur
EU/1/99/126/014 8 áfylltar sprautur
EU/1/99/126/015 24 áfylltar sprautur
EU/1/99/126/026 12 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enbrel 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á ÁFYLLTA SPRAUTU – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg áfyllt sprauta)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 25 mg stungulyf
etanerecept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

25 mg/0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU – EU/1/99/126/016-018 (50 mg áfyllt sprautu)

1. HEITI LYFS

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprautu af Enbrel inniheldur 50 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum sprautum

2 áfylltar sprautur
2 sprittklútar

4 áfylltar sprautur
4 sprittklútar

12 áfylltar sprautur
12 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið lausnininni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mínútum eftir að lyfið er tekið úr kæli).
Sprautið hægt undir 45° til 90° horni við húðina.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ.

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/016 2 áfylltar sprautur
EU/1/99/126/017 4 áfylltar sprautur
EU/1/99/126/018 12 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enbrel 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á ÁFYLLTA SPRAUTU– EU/1/99/126/016-018 (50 mg áfyllt sprauta)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 50 mg stungulyf
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐIR VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU – EU/1/99/126/019-0021 (50 mg áfylltur lyfjapenni)

1. HEITI LYFS

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni af Enbrel inniheldur 50 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (MYCLIC)

2 MYCLIC áfylltir lyfjapennar
2 sprittklútar

4 MYCLIC áfylltir lyfjapennar
4 sprittklútar

12 MYCLIC áfylltir lyfjapennar
12 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið lausnininni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mínútum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ.

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/019 2 áfylltir lyfjapennar
EU/1/99/126/020 4 áfylltir lyfjapennar
EU/1/99/126/021 12 áfylltir lyfjapennar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enbrel 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA – EU/1/99/126/019-021 (50 mg áfylltur lyfjapenni)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept
Til notkunar undir húð.

2. AÐFERÐIR VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/1 ml

6. ANNAD

MYCLIC

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU - EU/1/99/126/022 (Til notkunar fyrir börn)

1. HEITI LYFS

Enbrel 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn til notkunar fyrir börn
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Stungulyfsstofn: Mannítól, súkrósa og trómetamól
Leysir: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

4 hettuglös með stungulyfsstofni
4 áfylltar sprautur með 1 ml af leysi
4 ryðfríar stálnálar til inndælingar
4 millistykki á hettuglös
8 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

10 mg hettuglasið er fyrir börn sem eiga að nota 10 mg eða lægri skammta. Fylgið fyrirmælum læknisins.

Hvert hettuglas skal einungis nota einu sinni fyrir einn sjúkling og afgangi skal fargað.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Ráðlagt er að nota Enbrel lausn strax eftir blöndun (að hámarki innan 6 klukkustunda).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/022

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enbrel 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MIÐA Á HETTUGLAS - EU/1/99/126/022 (Til notkunar fyrir börn)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 10 mg stungulyfsstofn, lausn
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR MERKINGU Á SPRAUTU – EU/1/99/126/022 (Til notkunar fyrir börn)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Enbrel
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml af vatni fyrir stungulyf.

6. ANNAD

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
TEXTI FYRIR SKAMMTABAKKA – EU/1/99/126/022 (Til notkunar fyrir börn)**

1. HEITI LYFS

Enbrel 10 mg
etanercept

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

TEXTI Á ÖSKJU – EU/1/99/126/023-025 (25 mg áfylltur lyfjapenni)

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni af Enbrel inniheldur 25 mg etanercept.

3. HJÁLPAEFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (MYCLIC)

4 MYCLIC áfylltir lyfjapennar
4 sprittklútar

8 MYCLIC áfylltir lyfjapennar
8 sprittklútar

24 MYCLIC áfylltir lyfjapennar
24 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið lausninni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mín. eftir að lyfið er tekið úr kæli).

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/023 4 áfylltir lyfjapennar
EU/1/99/126/024 8 áfylltir lyfjapennar
EU/1/99/126/025 24 áfylltir lyfjapennar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enbrel 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

TEXTI FYRIR ÁFYLLTAN LYFJAPENNA – EU/1/99/126/023-025 (25 mg áfylltur lyfjapenni)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
etanercept
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

25 mg/0,5 ml

6. ANNAD

MYCLIC

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – EU/1/99/126/027-029 (25 mg rörlykja fyrir skammtara)

1. HEITI LYFS

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver Enbrel rörlykja fyrir skammtara inniheldur 25 mg etanercept.

3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

4 stakskammta rörlykjur fyrir skammtara til notkunar með SMARTCLIC tæki eingöngu
8 sprittklútar

8 stakskammta rörlykjur fyrir skammtara til notkunar með SMARTCLIC tæki eingöngu
16 sprittklútar

24 stakskammta rörlykjur fyrir skammtara til notkunar með SMARTCLIC tæki eingöngu
48 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið lausninni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mín. eftir að lyfið er tekið úr kæli).

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu rörlykjurnar fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/99/126/027 4 rörlykjur fyrir skammtara
EU/1/99/126/028 8 rörlykjur fyrir skammtara
EU/1/99/126/029 24 rörlykjur fyrir skammtara

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Enbrel 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI- TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – EU/1/99/126/030-032 (50 mg rörlykja fyrir skammtara)

1. HEITI LYFS

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara
etanercept

2. VIRK(T) EFNI

Hver Enbrel rörlykja fyrir skammtara inniheldur 50 mg etanercept.

3. HJÁLPAREFNI

Önnur innihaldsefni í Enbrel eru:
Súkrósa, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat, natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

2 stakskammta rörlykjur fyrir skammtara til notkunar með SMARTCLIC tæki eingöngu
4 sprittklútar

4 stakskammta rörlykjur fyrir skammtara til notkunar með SMARTCLIC tæki eingöngu
8 sprittklútar

12 stakskammta rörlykjur fyrir skammtara til notkunar með SMARTCLIC tæki eingöngu
24 sprittklútar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

Ráðleggingar um inndælingu:
Sprautið lausninni eftir að hún hefur náð stofuhita (15 til 30 mín. eftir að lyfið er tekið úr kæli).

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Sjá fylgiseðil varðandi önnur geymsluskilyrði.

Geymið áfylltu rörlykjurnar fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/99/126/030 2 rörlykjur fyrir skammtara
EU/1/99/126/031 4 rörlykjur fyrir skammtara
EU/1/99/126/032 12 rörlykjur fyrir skammtara

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Enbrel 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI- TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á RÖRLYKJU FYRIR SKAMMTARA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enbrel 25 mg stungulyf
Enbrel 50 mg stungulyf
etanercept
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml
1 ml

6. ANNAÐ

Nálarendi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn, lausn etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiddbeiningar

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Enbrel hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svæsum **áslægum hryggbólgujúkdómi**, þ.m.t. **hryggigt** og meðal svæsum til svæsum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Enbrel er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Enbrel dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur Enbrel aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Enbrel hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:

- Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
- Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá alvarlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig eða barnið ekki með meira af Enbrel og hafðu strax samband við lækinn.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækinn viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldahroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækinn. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Enbrel. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sóttthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.
- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.

- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaþrota (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Enbrel. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgur:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegeners-hnúðabólgu, hafðu samband við lækninn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglingar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði

fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið. Talaðu við lækninn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstgjöf stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

3. Hvernig nota á Enbrel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggikt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknirinn gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtum á Enbrel.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í vikur í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í vikur eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Enbrel og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggð á svörum þinni. Ef Enbrel hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglungum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglunginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölliðagigt eða margliðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda liðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Stungulyfsstofninn þarf að leysa upp fyrir notkun. **Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Enbrel eru gefnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“.** Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki sprauta þig með meiru af Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálpar að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölví.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.

- Merki um **hjartabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkjar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekkra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða föllir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgu í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmeín (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmeín kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir); ofvirkjun hvíttra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglíngum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglíngum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Áður en Enbrel lausnin er útbúin er hægt að geyma Enbrel utan kælikáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Enbrel er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Eftir að Enbrel lausnin hefur verið útbúin, er mælt með að nota lyfið strax. Þó er hægt að nota lausnina allt að 6 klst. frá blöndun ef hún er geymd við hitastig allt að 25°C.

Ekki nota lausnina ef þú verður var við að hún sé ekki tær eða inniheldur agnir. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul eða ljósbrún, án kekkja eða flagna eða agna.

Fargið Enbrel lausn sem ekki hefur verið notuð innan 6 klukkutíma.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hvert hettuglas af Enbrel 25 mg, inniheldur 25 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru:

Stungulyfsstofn: Mannítól (E421), súkrósi og trómetamól

Lýsing á útliti Enbrel og pakkingastærðir

Enbrel 25 mg er afhent sem hvítt duft ásamt leysi til upplausnar á stungulyfi (stungulyfsstofn). Hver pakking inniheldur 4 einnota hettuglös og 8 sprittklúta.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is

7. Notkunarleiðbeiningar

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

- a. Inngangur
- b. Undirbúningur fyrir inndælingu
- c. Undirbúningur Enbrel gjafar
- d. Leysi bætt í
- e. Enbrel lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna
- f. Val á stungustað

g. Undirbúningur og inndæling á Enbrel lausninni

h. Förgun á birgðum

a. Inngangur

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að undirbúningi og inndælingu á Enbrel. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknirinn eða aðstoðarmaður hans munu kenna þér rétta tækni við inndælingu í þig eða barnið. Reyndu ekki að sprauta fyrir en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að blanda og gefa stungulyfið.

Stungulyfinu má ekki blanda við annað lyf.

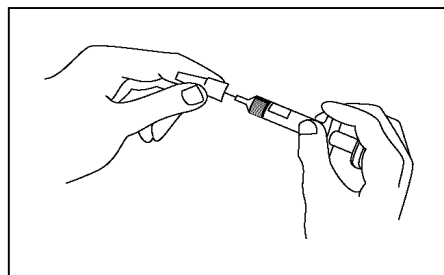
b. Undirbúningur fyrir inndælingu

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
- Veljið hreint, vel upplýst, slétt og lárétt vinnusvæði.
- Takið Enbrel hettuglasið út úr ísskápnum og setjið á slétt yfirborð.
- Þú þarft einnig að hafa:
 - Sæfða sprautu og nál 25 gauge x 16 mm eða í svipaðri stærð
 - Hettuglas eða lykju með vatni fyrir stungulyf
 - 2 sprittklúta
- Skoðaðu fyrningardagsetningu bæði á Enbrel hettuglasinu og vatninu. Ekki á að nota það eftir fyrningardagsetninguna.

c. Undirbúningur Enbrel gjafar

- Fjarlægðu plasthlífina af Enbrel hettuglasinu. **EKKI** fjarlægja gráa tappann eða álhettuna sem er í kringum opið á hettuglasinu.
- Taktu nýjan sprittklút til að hreinsa gráa tappann á Enbrel hettuglasinu. Þegar búið er að þrifa tappann, má ekki snerta hann með höndunum.
- Athugið hvort það sé nál á sprautunni, ef þú ert ekki örugg/öruggur hvernig festa á nál á sprautu, spurðu þá lækni eða hjúkrunarfræðing ráða.
- Fjarlægðu nálarhulstrið frá sprautunni með því að toga það ákveðið, beint af og gættu þess að snerta ekki nálina eða láta nálina komast í snertingu við neitt (sjá mynd 1). Gættu þess að beygja ekki eða snúa hulstrinu þegar það er tekið af svo nálín skemmist ekki.

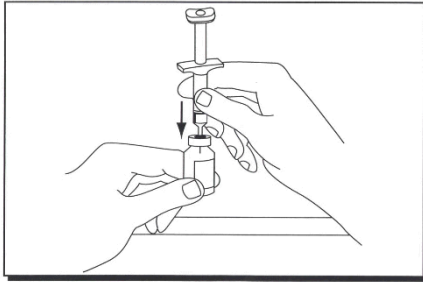
Mynd 1



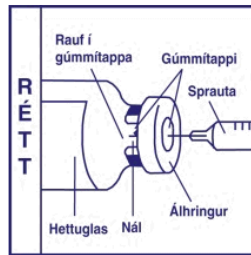
- Athugið hvort sprautan innihaldi ekki 1 ml af vatni fyrir stungulyf.
- Ef þú ert ekki örugg/öruggur hvernig sprautan er fyllt, spurðu þá lækni eða hjúkrunarfræðing ráða.
- Athugið að sprautan innihaldi ekki neinar loftbólur.
- Enbrel hettuglasið er sett á slétt, lárétt yfirborð t.d. borð, setjið nálina á sprautunni beint í gegnum miðjuhring gráa tappans á hettuglasinu (sjá mynd 2). Sé nálinni rétt komið fyrir, ættir þú að finna fyrir smá mótstöðu og síðan smá „smell“, þegar nálín fer í gegnum miðju tappans. Athugaðu hvort nálín sjáist í gegnum raufina á tappanum (sjá mynd 3). Ef nálinni er ekki rétt komið fyrir, finnur þú fyrir stöðugri mótstöðu þegar hún fer gegnum tappann og engan „smell“.

Gættu þess að nálin fari ekki á ská í gegnum tappann; það gæti valdið því að nálin bognaði og/eða hindrað að allur leysirinn komist yfir í hettuglasið (sjá mynd 4).

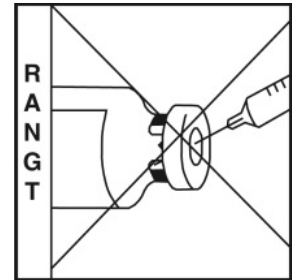
Mynd 2



Mynd 3



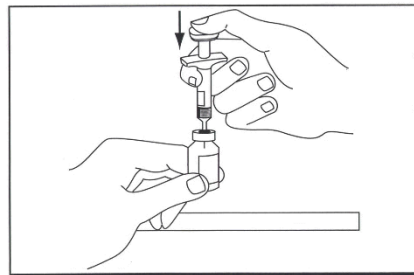
Mynd 4



d. Leysi bætt í

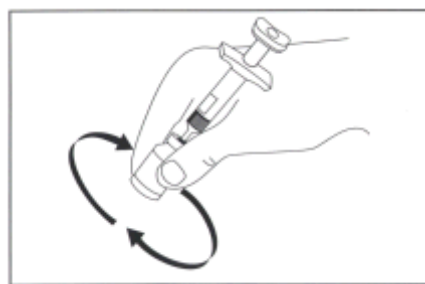
- Þrýstu sprautustimplinum **MJÖG HÆGT** inn þar til allt vatn fyrir stungulyf er komið í hettuglasið. Það minnkar hættu á froðumyndun (loftbólur) (sjá mynd 5).

Mynd 5



- Láttu sprautuna vera kyrra. Snúðu hettuglasinu varlega í nokkra hringi til að leysa upp duftið (sjá mynd 6). **EKKI** hrasta hettuglasið. Bíðið þar til allt duftið er uppleyst (tekur venjulega um 10 mínútur). Lausnin á að verða tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, engir kekkir, flögur eða agnir mega vera sjáanlegar. Smávegis af hvítri froðu getur verið í hettuglasinu, það er eðlilegt. Notaðu **EKKI** Enbrel ef duftið í hettuglasinu er ekki uppleyst innan 10 mínútna. Byrjaðu þá aftur upp á nýtt með nýju Enbrel hettuglasi, vatni fyrir stungulyf, sprautu, nál og sprittklútum.

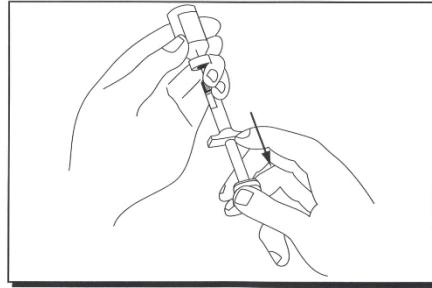
Mynd 6



e. Enbrel lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna

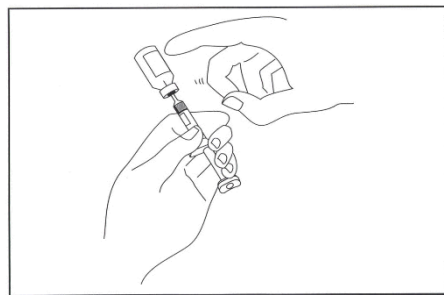
- Á meðan sprautan er enn í hettuglasinu er því hvolfst og haldið lóðrétt í augnhæð. Dragðu varlega sprautustimpilinn til baka til að draga vökvann upp í sprautuna (sjá mynd 7). Eftir því sem yfirborð vökvans minnkar í hettuglasinu, getur þurft að draga nálina aðeins til baka til að halda nálaroddinum niðri í vökvanum. Ef um fullorðna er að ræða, þá er allur vökvinn dreginn út. Ef um börn er að ræða, skaltu draga út það magn sem læknir hefur fyrirskrifað.

Mynd 7



- Á meðan sprautan er ennþá í hettuglasinu, skaltu athuga hvort einhverjar loftbólur séu til staðar. Bankaðu varlega í sprautuna þannig að loftbólurnar stígi upp, við nálina (sjá mynd 8). Þrýstu varlega á sprautustimpilinn til að ýta loftbólunum út úr sprautunni yfir í hettuglasið. Ef þú óvart þrýstir vökvanum aftur yfir í hettuglasið, dragðu þá varlega sprautustimpilinn til baka til að draga vökvann upp aftur í sprautuna.

Mynd 8



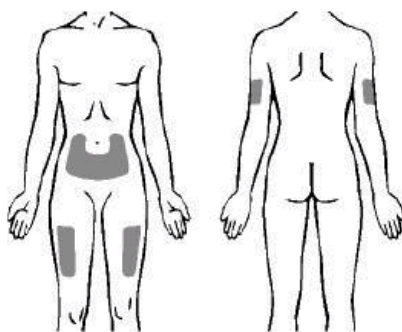
- Fjarlægjið nálina úr hettuglasinu. Gættu þess að snerta ekki nálina eða að nálin komist í snertingu við neitt.

(Athugið: Eftir að þessu er lokið, getur verið að smávegis af vökva verði eftir í hettuglasinu, þetta er eðlilegt.)

f. Val á stungustað

- Stungustaðirnir þrír sem mælt er með, eru: (1) framan á miðju læri; (2) á kvið, nema 5 cm svæði í kringum naflann; og (3) afturhluti upphandleggs (sjá mynd 9). Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandleggs.

Mynd 9

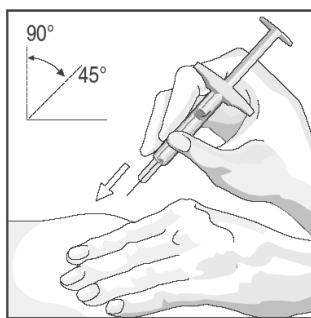


- Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu ekki lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örum eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði.)
- Ef þú eða barnið eruð með psoriasis, skaltu forðast að stinga beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasis útbrot“).

g. Undirbúningur og inndæling á Enbrel lausninni

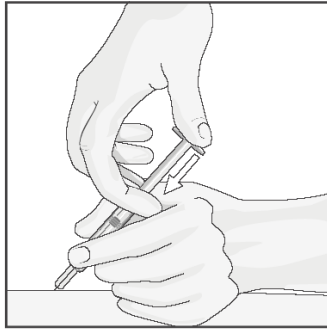
- Strjúktu stungustaðinn sem á að nota til að gefa Enbrel með sprittklútnum með hringlaga hreyfingum. **Snertu ekki aftur** þetta svæði fyrir en búið er að gefa lyfið.
- Þegar sótthreinsaða húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu á sprautunni eins og blýanti.
- Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggrri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 10). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að sprauta þig eða barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt, eða af of miklum krafti inn í húðina.

Mynd 10



- Þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautunni með lausu hendinni, sem næst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan á stimpilinn til þess að sprauta inn lausninni **hægt** og með jöfnum hraða (sjá mynd 11).

Mynd 11



- Þegar sprautan hefur verið tæmd, fjarlægðu nálina og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna.
- Þrýstu bómullarhnoðra yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur átt sér stað. **EKKI** nudda stungustaðinn. Einnig má nota plástur.

h. Förgun á birgðum

- **ALDREI** má nota aftur sprautu og nál. Settu **aldrei** lokið aftur á nálina. Gakktu frá nálum og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar, vinsamlegast leitaðu til lækna, hjúkrunarfræðinga eða lyfjafræðinga sem hafa þekkingu á Enbrel.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 25 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiddbeiningar

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Enbrel hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svæsum **áslægum hryggbólgujúkdómi**, þ.m.t. **hryggigt** og meðal svæsum til svæsum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Enbrel er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Enbrel dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur Enbrel aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Enbrel hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglíngum:

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:

- Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
- Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósmeðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá alvarlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig eða barnið ekki með meira af Enbrel og hafðu strax samband við lækinn.
- **Latex:** Gúmmílokið inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækinn áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur sprautuna eða sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækinn viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurtekna sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækinn. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Enbrel. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.

- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölv. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaþrota (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Enbrel. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með talda óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgur:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegeners-hnúðabólgu, hafðu samband við lækninn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglingar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða sulfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstagjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Talaðu við lækninn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstagi stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

3. Hvernig nota á Enbrel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtun á Enbrel.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Enbrel og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Enbrel hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglungum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglunginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölliðagigt eða margliðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda liðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Stungulyfsstofninn þarf að leysa upp fyrir notkun. **Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Enbrel eru gefnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“.** Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafraeðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofannefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálpi að halda.

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölvi.

- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur ökkla, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nöglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldir, þær algengustu eru taldir fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútubólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða föllir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldir alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmyndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmeín (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmeín kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglíngum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglíngum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Áður en Enbrel lausnin er útbúin er hægt að geyma Enbrel utan kælikáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Enbrel er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Eftir að Enbrel lausnin hefur verið útbúin, er mælt með að nota lyfið strax. Þó er hægt að nota lausnina allt að 6 klst. frá blöndun ef hún er geymd við hitastig allt að 25°C.

Ekki nota lausnina ef þú verður var við að hún sé ekki tær eða inniheldur agnir. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul eða ljósbrún, án kekkja eða flagna eða agna.

Fargið Enbrel lausn sem ekki hefur verið notuð innan 6 klukkutíma.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hvert hettuglas af Enbrel 25 mg, inniheldur 25 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru:

Stungulyfsstofn: Mannítól (E421), súkrósi og trómetamól

Leysir: Vatn fyrir stungulyf

Lýsing á útliti Enbrel og pakkningastærðir

Enbrel 25 mg er afhent sem hvítt duft ásamt leysi til upplausnar á stungulyfi (stungulyfsstofn). Hver pakkning inniheldur 4, 8 eða 24 einnota hettuglös, 4, 8 eða 24 áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf, 4, 8 eða 24 nálar, 4, 8 eða 24 millistykki fyrir hettuglös og 8, 16 eða 48 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Τέλε: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Τέλε +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Τέλε: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Τέλε: +1800 633 363 (toll free)
Τέλε: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Τέλε: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Τέλε: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Τέλε. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Τέλε. +3705 2514000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Τέλε.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Τέλε: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Τέλε: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Τέλε: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Τέλε: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Τέλε: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Τέλε: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Notkunarleiðbeiningar

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

- a. Inngangur
- b. Undirbúningur fyrir inndælingu
- c. Undirbúningur Enbrel gjafar
- d. Leysi bætt í
- e. Enbrel lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna
- f. Nálin sett á sprautuna
- g. Val á stungustað

h. Undirbúningur og inndæling á Enbrel lausninni

i. Förgun á birgðum

a. Inngangur

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að undirbúningi og inndælingu á Enbrel. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknirinn eða aðstoðarmaður hans munu kenna þér rétta tækni við inndælingu í þig eða barnið. Reyndu ekki að sprauta fyrir en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að blanda og gefa stungulyfið.

Stungulyfinu má ekki blanda við annað lyf.

b. Undirbúningur fyrir inndælingu

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
- Veljið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði.
- Skammtabakkinn á að innihalda eftirfarandi. (Ef ekki, hafið þá samband við lyfjafræðing). Notið eingöngu það sem er á þessum lista. **EKKI nota** aðrar sprautur.
 - 1 Enbrel hettuglas
 - 1 áfyllt sprauta með tærum litlausum leysi (vatn fyrir stungulyf)
 - 1 nál
 - 1 millistykki fyrir hettuglas
 - 2 sprittklútar
- Skoðaðu fyrningardagsetningu bæði á hettuglasinu og sprautunni. Ekki á að nota það eftir fyrningardagsetninguna.

c. Undirbúningur Enbrel gjafar

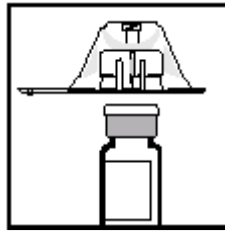
- Fjarlægðu það sem er á bakkanum.
- Fjarlægðu plasthlífina af Enbrel hettuglasinu (sjá mynd 1). **EKKI** fjarlægja gráa tappann eða álhettuna sem er í kringum opið á hettuglasinu.

Mynd 1

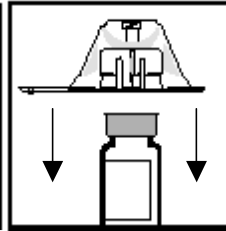


- Taktu nýjan sprittklút til að hreinsa gráa tappann á Enbrel hettuglasinu. Þegar búið er að þrifa tappann, má ekki snerta hann með höndunum né láta hann snerta neitt.
- Staðsetjið hettuglasið upprétt á hreinan, sléttan flöt.
- Fjarlægið pappírshluta umbúða utan um millistykkið.
- Á meðan millistykkið er enn í plastinu, komið því fyrir ofan á Enbrel hettuglasinu svo að oddur millistykkisins sé í miðjunni á upphækkaða hringnum ofan á gúmmítappa hettuglassins (sjá mynd 2).
- Haldið hettuglasinu tryggilega á slétta fletinum með annarri hendinni. Notið hina hendina til að ýta **ÞÉTT BEINT** ofan á pakkann með millistykkinu þar til að oddurinn á millistykkinu fer í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu og **ÞÚ FINNUR OG HEYRIR AÐ BRÚN MILLISTYKKISINS FESTIST Á RÉTTUM STAÐ** (sjá mynd 3). Ýtið millistykkinu **EKKI** niður undir horni (sjá mynd 4). Það er mikilvægt að oddur millistykkisins ýtist alveg í gegnum gúmmítappa hettuglassins.

Mynd 2

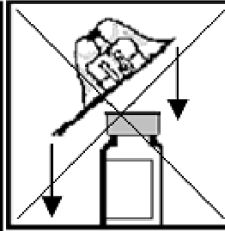


Mynd 3



RÉTT

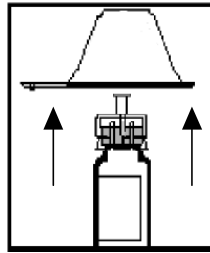
Mynd 4



RANGT

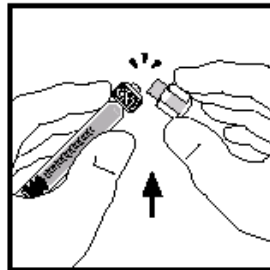
- Á meðan þú heldur á hettuglasinu í annarri hendinni, fjarlægðu þá plast umbúðirnar af millistykkinu (sjá mynd 5).

Mynd 5



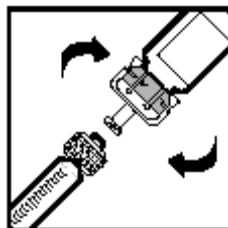
- Fjarlægið gúmmí hlífðarhulsuna á enda sprautunnar með því að brjóta hvíta tappann af við brotlínuna. Þetta er gert með því að taka utan um kragann á hvíta tappanum og um leið er endinn á hvíta tappanum beygður niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 6). **Fjarlægið EKKI hvíta kragann sem er eftir á sprautunni.**

Mynd 6



- Ekki nota sprautuna ef brotlínan er þegar brotin. Byrjið þá upp á nýtt með öðrum skammtabakka.
- Haldið á glerhluta sprautunnar (ekki í hvíta kragann) í annarri hendi, og á millistykkinu í hinni (ekki hettuglasinu), tengið sprautuna við millistykkið á hettuglasinu með því að setja endann inn í opið og snúa réttisælís þar til hún er föst (sjá mynd 7).

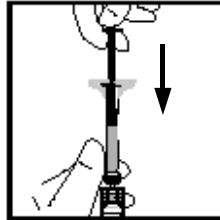
Mynd 7



d. Leysi bætt í

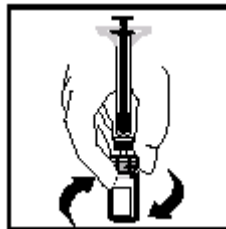
- Haltu hettuglasinu uppréttu á sléttu yfirborði og þrýstu sprautustimplinum MJÖG HÆGT þar til allur leysirinn er kominn í hettuglasið. Þetta minnkar hættu á froðumyndun (loftbólur) (sjá mynd 8).
- Eftir að vatninu hefur verið bætt við Enbrel, getur verið að stimpillinn færist upp sjálfur. Það er vegna þrýstings og þú skalt ekki hafa áhyggjur af því.

Mynd 8



- Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu, hreyfðu hettuglasið varlega í nokkra hringi til að leysa upp duftið (sjá mynd 9). **EKKI** hrista hettuglasið. Bíðið þar til allt duftið er uppleyst (tekur venjulega minna en 10 mínútur). Lausnin á að verða tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, engir kekkir, flögur eða agnir mega vera sjáanlegar. Smávegis af hvíttri froðu getur verið í hettuglasinu, það er eðlilegt. Notaðu **EKKI** Enbrel ef duftið í hettuglasinu er ekki uppleyst innan 10 mínútna. Byrjaðu þá aftur upp á nýtt með nýjum skammtabakka.

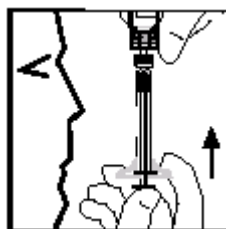
Mynd 9



e. Enbrel lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna

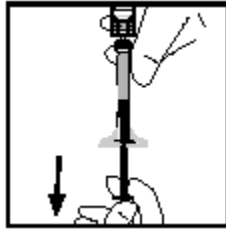
- Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu er því hvolfst og haldið í augnhæð. Ýttu stimplinum alla leið inn (sjá mynd 10).

Mynd 10



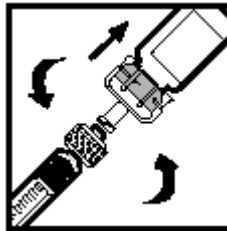
- Dragðu síðan varlega sprautustimpilinn til baka til að draga vökvann í sprautuna (sjá mynd 11). Ef um fullorðna er að ræða, þá er allur vökvinn dreginn út. Ef um börn er að ræða, skaltu draga út það magn sem læknir hefur fyrirskrifað. Eftir að þú hefur dregið Enbrel út úr hettuglasinu, gæti verið eitthvað loft í sprautunni. Hafðu engar áhyggjur af því þar sem þú kemur til með að lofttæma sprautuna síðar.

Mynd 11



- Haltu hettuglasinu á hvolfi og skrúfaðu sprautuna af millistykkinu á hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis (sjá mynd 12).

Mynd 12



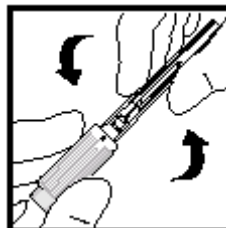
- Settu áfyllta sprautuna á hreinan, sléttan flöt. Gættu þess að oddurinn snerti ekki neitt. Gættu þess að ýta ekki niður á stimpilinn.

(Athugið: Eftir að þessu er lokið, getur verið að smávegis af vökva verði eftir í hettuglasinu, þetta er eðlilegt.)

f. Nálin sett á sprautuna

- Nálin er í plastumbúðum til að halda henni sæfðri.
- Til að opna plastumbúðirnar, haltu stutta, breiða endanum í annarri hendinni. Settu hina hendina á langa hlutann af umbúðunum.
- Til að brjóta innsiglið, beygðu lengri endann niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 13).

Mynd 13



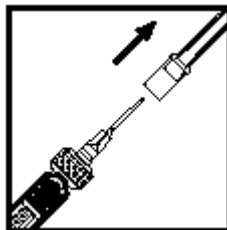
- Þegar búið er að brjóta innsiglið, fjarlægjið stutta, breiða endann af plastumbúðunum.
- Sprautan er áfram í lengri hluta umbúðanna.
- Haltu á nálinni í umbúðunum í annarri hendinni og taktu sprautuna og settu sprautuendann inn í nálarhulsuna.
- Festu sprautuna og nálina saman með því að snúa réttisælis, þar til nálin er föst (sjá mynd 14).

Mynd 14



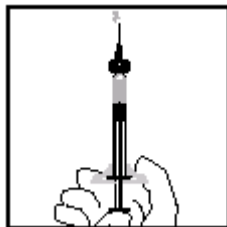
- Fjarlægðu nálarhulstrið frá sprautunni með því að toga það ákveðið, beint af og gættu þess að snerta ekki nálina eða láta nálina komast í snertingu við neitt (sjá mynd 15). Gættu þess að beygja ekki eða snúa hulstrinu þegar það er tekið af svo nálin skemmist ekki.

Mynd 15



- Haltu sprautunni lóðréttri og losaðu þig við loftbólur ef þær eru til staðar með því að ýta hægt á stimpilinn, þar til loftbólurnar hverfa (sjá mynd 16).

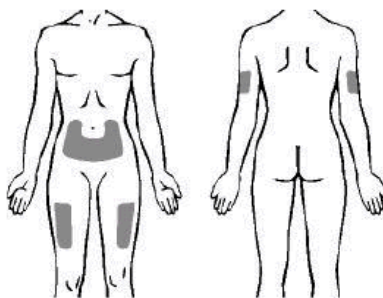
Mynd 16



g. Val á stungustað

- Stungustaðirnir þrír sem mælt er með, eru: (1) framan á miðju læri; (2) á kvið, nema 5 cm svæði í kringum naflann; og (3) afturhluti upphandleggs (sjá mynd 17). Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandleggs.

Mynd 17

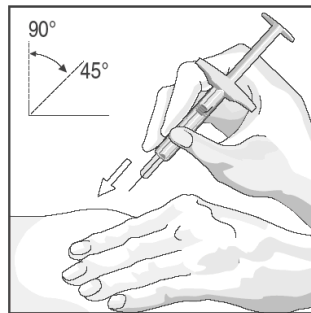


- Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu **EKKI** lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örum eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði.)
- Ef þú eða barnið eruð með psoriasis, skaltu forðast að stinga beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasis útbrot“).

h. Undirbúningur og inndæling á Enbrel lausninni

- Strjúktu stungustaðinn sem á að nota til að gefa Enbrel með sprittklútnum með hringlaga hreyfingum. Snertu **EKKI** aftur þetta svæði fyrr en búið er að gefa lyfið.
- Þegar sóttþreinsaða húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu á sprautunni eins og blýanti.
- Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 18). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að sprauta þig eða barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt, eða af of miklum krafti inn í húðina.

Mynd 18



- Þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautunni með lausu hendinni, sem næst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn lausninni **hægt** og með jöfnum hraða (sjá mynd 19).

Mynd 19



- Þegar sprautan hefur verið tæmd, fjarlægðu nálina og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna.
- Þrýstu bómullarhnoðra yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur átt sér stað. **EKKI** nudda stungustaðinn. Einnig má nota plástur.

i. Förgun á birgðum

- **ALDREI** má nota aftur sprautu og nál. Gakktu frá nálum og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar, vinsamlegast beindu þeim til lækna, hjúkrunarfræðinga eða lyfjafræðinga sem hafa þekkingu á Enbrel.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiddbeiningar

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Enbrel hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svænum **áslægum hryggbólgujúkdómi**, þ.m.t. **hryggikt** og meðal svænum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Enbrel er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Enbrel dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur Enbrel aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgnu liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Enbrel hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldir gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:

- Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
- Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki.
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósmeðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá alvarlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig eða barnið ekki með meira af Enbrel og hafðu strax samband við lækinn.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækinn viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækinn. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Enbrel. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sóttthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.
- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Trufanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta

bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.

- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaþrota (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eítílæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Enbrel. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eítílæxli. Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eítílæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Latex:** Nálarhulstrið er gert úr latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækni áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur nálarhulstrið eða sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgur:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgum, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegeners-hnúðabólgur, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglingar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bóluset.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Talaðu við lækninn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstagið stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluæfni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

Enbrel inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeyningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Enbrel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Áfyllt sprauta er fáanleg í skammtastærðunum 25 mg og 50 mg.

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtun á Enbrel.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Enbrel og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Enbrel hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglíngum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglínginn er háð líkamspýngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af Enbrel (10 mg, 25 mg eða 50 mg).

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölliðagigt eða margliðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda liðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamspýngdar

(að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækurinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Lækurinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Enbrel eru gefnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafraeðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta næsta skammti af Enbrel um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að gefa lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fül og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölví.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur ökkla, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða fölví blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða

þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmisliðfrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmeín (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmeín kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglíngum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglíngum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprauturnar í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kælinum, **bíðið í um það bil 15–30 mínútur til að leyfa Enbrel lausninni í sprautunni að ná stofuhita (15–30 mínútur)**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Áður en Enbrel lausnin er útbúin er hægt að geyma Enbrel utan kælisáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Enbrel er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í sprautunni. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagansæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel.

Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver áfyllt sprauta, inniheldur 0,5 ml af lausn, með 25 mg af etanercept.

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver áfyllt sprauta, inniheldur 1,0 ml af lausn, með 50 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat og natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enbrel og pakkningastærðir

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Enbrel er afhent sem áfyllt sprauta með tærri, litlausri til ljósgulri eða ljósbrúnni lausn til inndælingar (stungulyf, lausn). Hver pakkning inniheldur 4, 8, 12 eða 24 áfylltar sprautur og 4, 8, 12 eða 24 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Enbrel er afhent sem áfyllt sprauta með tærri, litlausri til ljósgulri eða ljósbrúnni lausn til inndælingar (stungulyf, lausn). Hver pakkning inniheldur 2, 4 eða 12 áfylltar sprautur og 2, 4 eða 12 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 400

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Notkunarleiðbeiningar

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

Inngangur

1. skref: Undirbúningur fyrir inndælingu
2. skref: Val á stungustað
3. skref: Inndæling á Enbrel lausninni
4. skref: Förgun á birgðum

Inngangur

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að undirbúningi og inndælingu á Enbrel. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknirinn eða aðstoðarmaður hans munu kenna þér rétta tækni við að sprauta þig eða barnið. Reyndu ekki að sprauta þig eða barnið þitt fyrir en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að blanda og gefa stungulyfið.

Ekki má blanda Enbrel-lausninni við önnur lyf fyrir notkun.

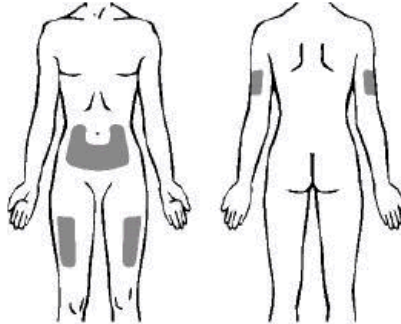
1. skref: Undirbúningur fyrir inndælingu

1. Veljið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði.
2. Takið Enbrel pakkann sem inniheldur áfylltu sprauturnar út úr ísskápnum og setjið á slétt vinnusvæði. Togið pappírsfilmuna upp á einu hornanna efst og dragið hana af efri hluta og hliðum bakkans. Fjarlægið eina áfyllta sprautu og einn sprittklút og setjið á vinnusvæðið. Ekki hrista áfylltu Enbrel sprautuna. Leggið pappírsfilmuna aftur yfir bakkann og setjið pakkann sem inniheldur þær áfylltu sprautur sem eftir eru aftur inn í ísskápinn. Varðandi leiðbeiningar um geymslu Enbrel, sjá kafla 5. Ef þú hefur einhverjar spurningar um geymslu, hafðu samband við lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing varðandi frekari leiðbeiningar.
3. **Þú átt að bíða í 15 til 30 mínútur til að leyfa Enbrel lausninni í áfylltu sprautunni að ná stofuhita.** Fjarlægðu **EKKI** nálarhulstrið á meðan sprautan nær stofuhita. Inndælingin verður þægilegri fyrir þig ef þú bíður þar til lausnin nær stofuhita. Ekki hita Enbrel á annan hátt (t.d. ekki í örbylgjuofni eða heitu vatni).
4. Taktu saman annað sem þarf fyrir inndælinguna. Þar á meðal sprittklútinn úr Enbrel öskjunni og bómullarhnoðra eða grisju.
5. Þvoðu hendurnar með sápu og volgu vatni.
6. Skoðið lausnina í sprautunni. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálf-gagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

2. skref: Val á stungustað

1. Stungustaðirnir þrír sem mælt er með fyrir Enbrel áfylltar sprautur eru: (1) framan á miðju læri; (2) á kvið, nema 5 cm. svæði í kringum naflann; og (3) á afturhluta upphandleggs (sjá mynd 1). Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandleggs.

Mynd 1



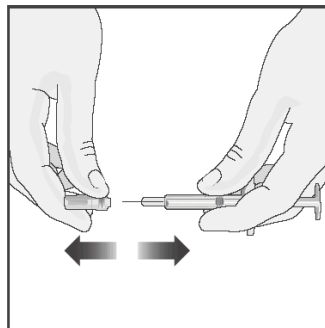
2. Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu ekki lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örum eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði).
3. Ef þú eða barnið ert með psoriasis, skaltu reyna að sprauta ekki beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasisbletti“).

3. skref: Inndæling á Enbrel lausninni

1. Strjúktu stungustaðinn sem á að nota til að gefa Enbrel með sprittklútnum, með hringlaga hreyfingum. Snertu **EKKI** aftur þetta svæði fyrr en búið er að gefa lyfið.
2. Taktu áfylltu sprautuna af slétta vinnusvæðinu. Fjarlægðu nálarhlífina með því að draga hana ákveðið beint af sprautunni (sjá mynd 2). **Gættu þess vandlega að beygja ekki, eða snúa hlífinni á meðan þú fjarlægir hana, til að forðast að skemma nálina.**

Þegar þú fjarlægir nálarhulstrið, getur verið dropi á enda nálarinnar; það er eðlilegt. Snertu ekki nálina og gættu þess að hún komist ekki í snertingu við neitt. Ekki koma við bulluna. Ef þú gerir það, getur vökvi lekið út.

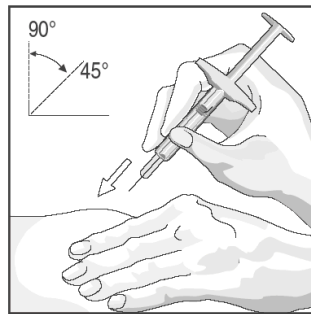
Mynd 2



3. Þegar sóttreinsað húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu fast á sprautunni eins og blýanti.
4. Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 3). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að

sprauta þig eða barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt eða af of miklum krafti inn í húðina.

Mynd 3



5. Þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautunni með lausu hendinni, sem næst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn lausninni **hægt** og með jöfnum hraða (sjá mynd 4).

Mynd 4



6. Þegar sprautan hefur verið tæmd, fjarlægðu nálina og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna. Smá blæðing getur átt sér stað. Þrýsta má bómullarhnoðra eða grisju yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Ekki nudda stungustaðinn. Ef nauðsynlegt er, má setja plástur á stungustaðinn.

4. skref: Förgun á birgðum

- Áfyllta sprautan er einnota. **ALDREI** má nota aftur sprautu og nál. Settu **ALDREI** lokið aftur á nálina. Gakktu frá nálum og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar, vinsamlegast beindu þeim til lækna, hjúkrunarfræðinga eða lyfjafræðinga sem hafa þekkingu á Enbrel.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiddbeiningar

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Enbrel hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svæsum **áslægum hryggbólgujúkdómi**, þ.m.t. **hryggikt** og meðal svæsum til svæsum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Enbrel er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Enbrel dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur Enbrel aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Enbrel hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldir gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:

- Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
- Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki.
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósmeðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá alvarlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig eða barnið ekki með meira af Enbrel og hafðu strax samband við lækinn.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækinn viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækinn. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Enbrel. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sóttthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.
- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.

- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölvá. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaþrota (bólgu í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Enbrel. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Latex:** Nálarhulstrið á MYCLIC pennanum er gert úr latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækni áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur nálarhulstrið eða sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgu:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgu, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegeners-hnúðabólgu, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglingar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstagjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Talaðu við lækinn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluæfni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

Enbrel inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeyningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Enbrel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Þér hefur verið ávísað Enbrel í 25 mg styrkleika. Enbrel í 50 mg styrkleika er fáanlegt fyrir 50 mg skammta.

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtun á Enbrel.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Enbrel og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Enbrel hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglíngum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglínginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af Enbrel (10 mg, 25 mg eða 50 mg).

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölliðagigt eða margliðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda liðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa og mæla réttan skammt.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Enbrel eru gefnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“. Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálpi að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fólvi.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkjar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða föllir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).

- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgu í húð og öngljóð); eítillæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmyndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmyndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).
- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmei (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmei kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglíngum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglíngum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kælinum, **bíðið í um það bil 15–30 mínútur til að leyfa Enbrel lausninni í lyfjapennanum að ná stofuhita**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Áður en Enbrel lausnin er útbúin er hægt að geyma Enbrel utan kælikáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá

dagsetninguna sem Enbrel er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í lyfjapennanum með því að horfa í gegnum gegnsæja skoðunargluggann. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel. Ekki má nota lausnina ef hún er uppplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver MYCLIC áfylltur lyfjapenni inniheldur 25 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat og natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enbrel og pakkningastærðir

Enbrel er afhent sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (MYCLIC) (stungulyf, lausn). MYCLIC lyfjapenninn inniheldur tæra, litlausa til ljósgula eða ljósbrúna lausn til inndælingar. Hver pakkning inniheldur 4, 8 eða 24 lyfjapenna og 4, 8 eða 24 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Notkunarleiðbeiningar

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

(etanercept)

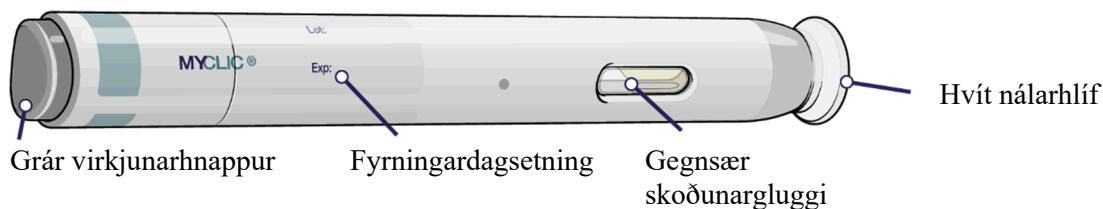
Eingöngu til inndælingar undir húð

Inngangur

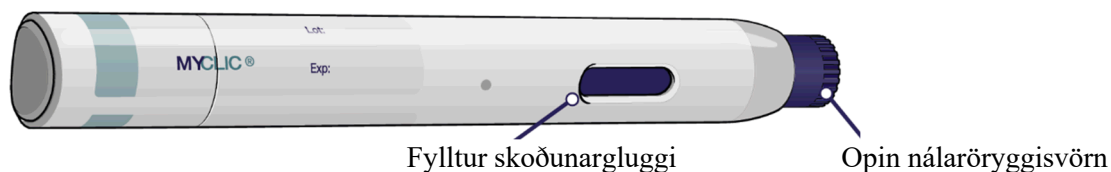
- Í eftirfarandi leiðbeiningum er útskýrt hvernig á að nota MYCLIC lyfjapennann til að sprauta inn Enbrel.
- Þessar leiðbeiningar á að lesa vandlega og þeim á að fylgja skref fyrir skref.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur segja þér hvernig á að sprauta inn Enbrel. Reyndu ekki að gefa inndælingu fyrir en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að nota MYCLIC lyfjapennann á réttan hátt.
- Biddu lækninn eða hjúkrunarfræðing um aðstoð ef spurningar vakna um inndælinguna.

MYCLIC áfyllti lyfjapenninn

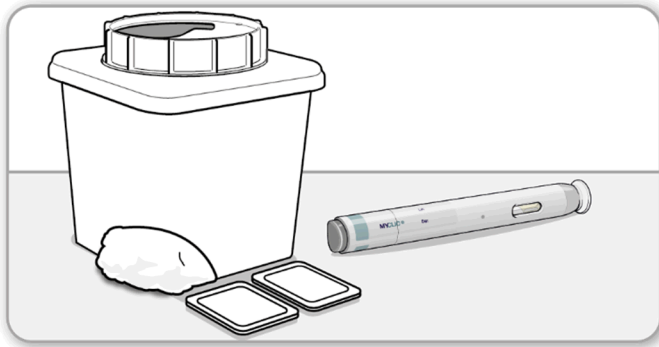
Fyrir inndælingu



Eftir inndælingu

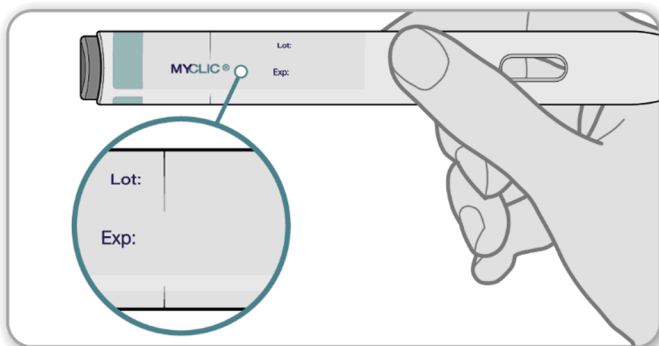


Skref 1 Enbrel inndæling undirbúin



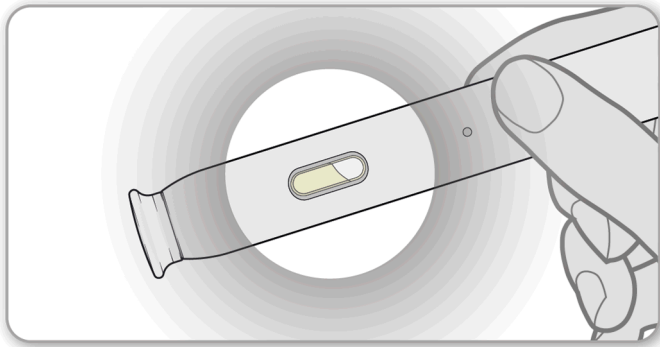
- **Safnaðu saman** því sem nota þarf við inndælinguna og settu á hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði:
 - Einn MYCLIC áfylltur lyfjapenni.
 - Einn sprittklútur.
 - Hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti (fylgir ekki með).
 - Hreinir bómullarhnoðrar eða grisjur (fylgja ekki með).
- **Ekki** hrista pennann.
- **Ekki** fjarlægja hvítu hettuna fyrir en leiðbeiningarnar mæla fyrir um það.
- Inndælingin verður þægilegri fyrir þig ef þú lætur lyfjapennann vera í stofuhita í 15 til 30 mínútur með hvítu nálarhettuna á sínum stað.
- **Ekki** hita pennann á neinn annan hátt.

Skref 2 Athugið fyrningardagsetningu og skammt á lyfjapennanum



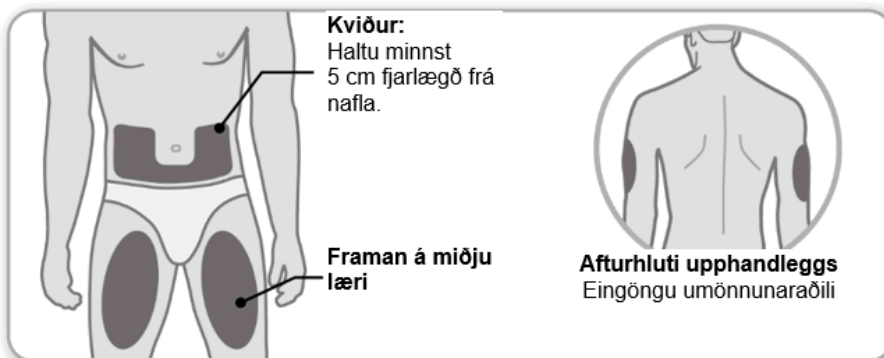
- **Athugaðu** fyrningardagsetninguna (mánuður/ár) á lyfjapennanum.
- **Gakktu úr skugga um** að réttur styrkleiki komi fram á lyfjapennanum.
- Ef komið er fram yfir dagsetninguna eða skammturinn er ekki sá sami og þér var ávísaður á **ekki** að nota lyfjapennann og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá aðstoð.

Skref 3 Lyfið skoðað



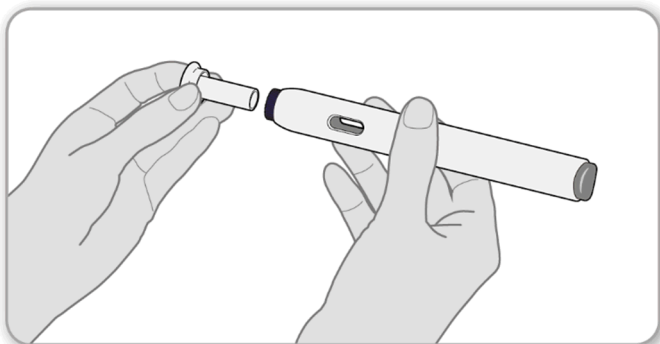
- **Skoðaðu** lyfið í lyfjapennanum með því að horfa í gegnum gegnsæja skoðunargluggann. Lausnin á að vera tær eða örllítið mjólkurlituð, litlaus til fölgul eða fölblún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálf-gagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel.
- **Ekki** nota lyfið ef það er upplitað, skýjað eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til heilbrigðisstarfsmanns til að fá aðstoð ef þú hefur áhyggjur af útliti lyfsins.
- **Athugaðu:** Hugsanlega sést loftbóla í glugganum. Það er eðlilegt.

Skref 4 Val og þrif á stungustað



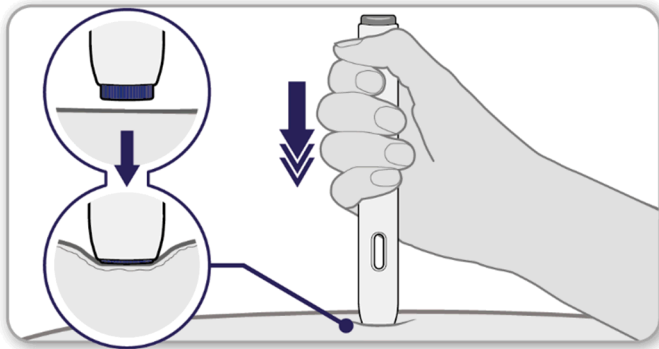
- **Veldu** stungustað framan á miðjum lærum eða á kvið 5 cm frá nafla. Ef einhver annar gefur lyfið má líka nota svæðið aftan á utanverðum upphandleggjum.
- **Hverja** inndælingu á að gefa a.m.k. 3 cm frá síðasta stungustað. **Ekki** stinga í húð sem er viðkvæm, marin eða hörð. Forðastu svæði með örum eða sliti. Ef þú ert með psoriasis skaltu reyna að sprauta **ekki** beint í upphleypta, þykka, rauða eða flagnandi húð.
- **Hreinsaðu** stungustaðinn með sápu og vatni eða með sprittklút ef það hentar.
- **Láttu** staðinn þorna. **Ekki** snerta, nota blástur eða blása á hreina stungustaðinn.

Skref 5 Nálarhlíf tekin af



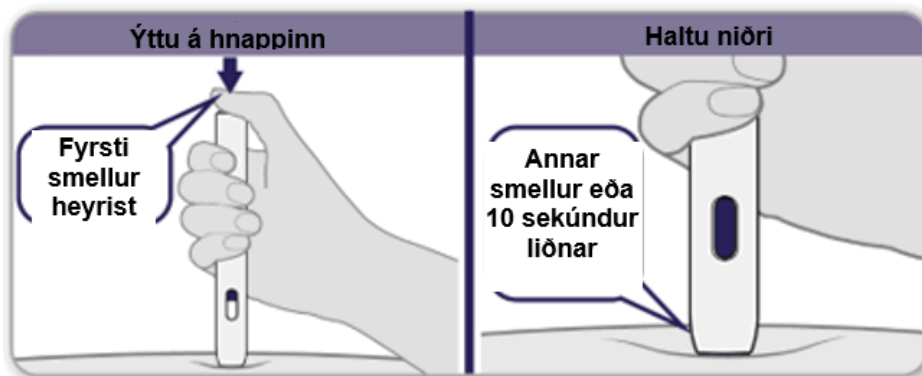
- **Fjarlægðu** hvítu nálarhlífina með því að toga hana beint af. **Ekki** beygja nálarhlífina þegar þú tekur hana af.
- **Ekki** festa nálarhlífina aftur á þegar hún hefur verið tekin af.
- Eftir að nálarhlífin hefur verið tekin af má sjá fjólubláa nálaröryggisvörn sem stendur aðeins út úr endanum á lyfjapennanum. **Ekki** ýta á nálaröryggisvörnina með fingrum eða þumlum.
- **Ekki** nota lyfjapennann ef þú hefur misst hann eftir að nálarhlífin var tekin af.
Ath.: Hugsanlega er dropi á nálarendanum. Það er eðlilegt.

Skref 6 Lyfjapennanum ýtt ákveðið niður á húðina



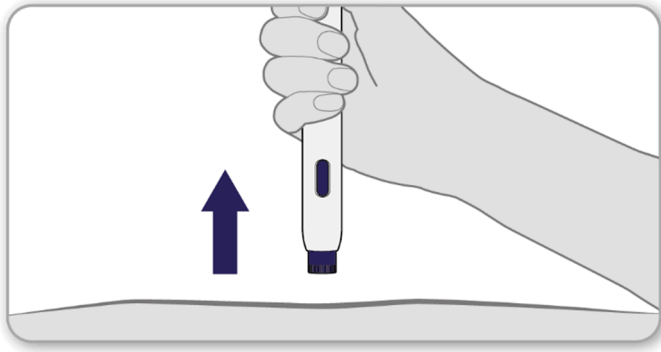
- **Ýttu** opna endanum á lyfjapennanum ákveðið niður á húðina með 90 gráðu halla þannig að fjólubláa nálaröryggisvörnin hverfi fullkomlega inn í lyfjapennann.
Ath.: Ekki er hægt að ýta á grúa hnappinn fyrr en nálaröryggisvörninni hefur verið ýtt að fullu inn í lyfjapennann.
Með því að klípa laust í húðina eða teygja á henni er hægt að gera stungustaðinn þéttari og auðveldara er að ýta á inndælingarhnappinn.

Skref 7 Inndælingin hafin



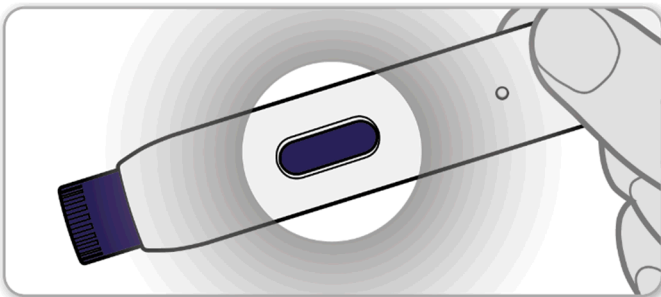
- **Ýttu** grúa hnappinum alla leið niður og þá heyrst „smellur“. Smellurinn táknar upphaf inndælingarinnar.
- **Haltu** lyfjapennanum áfram tryggilega á húðinni þar til **annar „smellur“** heyrst eða þar til 10 sekúndur eru liðnar frá fyrri smelli (hvort sem gerist á undan).
Ath.: Ef ekki er hægt að hefja inndælinguna eins og lýst er á að ýta lyfjapennanum þéttar niður á húðina og þrýsta aftur á grúa hnappinn.

Skref 8 Lyfjapennanum lyft frá húðinni



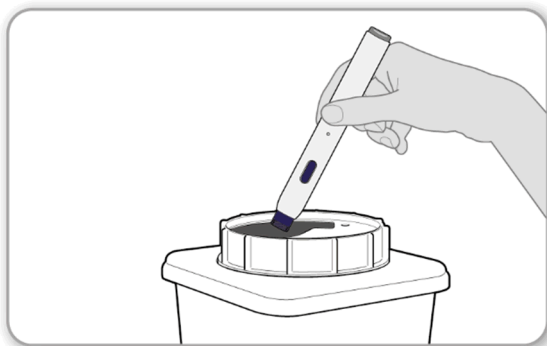
- **Taktu** lyfjapennann af húðinni með því að lyfta honum beint upp frá stungustaðnum.
- Það réttist sjálfkrafa úr fjólubláa nálaröygisvörninni og hún hylur nálina.

Skref 9 Skoðunarglugginn athugaður



- **Skoðaðu** skoðunarglugga lyfjapennans. Hann á að vera orðinn alveg fjólublár.
- Ef glugginn er ekki alveg fjólublár getur verið að þú hafir ekki fengið allan skammtinn. Leitaðu aðstoðar heilbrigðisstarfsmanns. **Ekki** reyna að nota lyfjapennann aftur. **Ekki** reyna að nota annan lyfjapenna.
- Ef vart verður við blóðblett á stungustað áttu að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. **Ekki** nudda stungustaðinn.
Ath.: Það getur verið að inndælingarhappurinn haldist áfram niðri. Það er eðlilegt.

Skref 10 Förgun



- **Fargaðu** notaða lyfjapennanum samkvæmt leiðbeiningum heilbrigðisstarfsmanns. **Ekki** reyna að setja hlífina aftur á lyfjapennann.
- **Ekki** ýta á endann á nálaröygisvörninni. Talaðu við heilbrigðisstarfsmann ef spurningar vakna.

--Notkunarleiðbeiningum lokið--

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Enbrel hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svæsum **áslægum hryggbólgujúkdómi**, þ.m.t. **hryggikt** og meðal svæsum til svæsum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Enbrel er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Enbrel dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur Enbrel aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Enbrel hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglíngum:

- Eftirtaldir gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:

- Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri.
- Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri.
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki.
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá alvarlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið fáið ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu þig eða barnið ekki með meira af Enbrel og hafðu strax samband við lækinn.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækinn viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækinn. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækinn að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Enbrel. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sóttthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.
- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Trufanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta

bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.

- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaþrota (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Enbrel. Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli. Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein. Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða. Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Latex:** Nálarhulstrið á MYCLIC pennanum er gert úr latex (þurrkað náttúrulegt gúmmi). Hafið samband við lækni áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur nálarhulstrið eða sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgur:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgum, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegeners-hnúðabólgur, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglingar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni áður en þú eða barnið eruð bóluset.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Talaðu við lækninn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstagið stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluæfni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

Enbrel inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeyningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Enbrel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Þér hefur verið ávísað Enbrel í 50 mg styrkleika. Enbrel í 25 mg styrkleika er fánlegt fyrir 25 mg skammta (eða minni).

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtun á Enbrel.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Enbrel og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Enbrel hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglíngum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglínginn er háð líkamspyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af Enbrel (10 mg, 25 mg eða 50 mg).

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölíðagigt eða marglíðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda líðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækurinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Lækurinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa og mæla réttan skammt.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Enbrel eru gefnar í kafla 7 „Notkunarleiðbeiningar“. Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofan nefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölví.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökklar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nögglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsöfnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða fölvir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða

þverrofsmænubólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmein (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmein kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þröttleysi ásamt húðútbrotum).

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu lyfjapennana í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að áfyllti lyfjapenninn hefur verið tekinn úr kælinum, **bíðið í um það bil 15–30 mínútur til að leyfa Enbrel lausninni í lyfjapennanum að ná stofuhita**. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Áður en Enbrel lausnin er útbúin er hægt að geyma Enbrel utan kælikáps við hitastig að hámarki allt að 25°C í samfelldan tíma allt að fjórum vikum; eftir það á ekki að geyma lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Enbrel er tekið úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli).

Skoðið lausnina í lyfjapennanum með því að horfa í gegnum gegnsæja skoðunargluggann. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel. Ekki má nota lausnina ef hún er

upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver MYCLIC áfylltur lyfjapenni inniheldur 50 mg af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat og natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enbrel og pakkningastærðir

Enbrel er afhent sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (MYCLIC) (stungulyf, lausn). MYCLIC lyfjapenninn inniheldur tæra, litlausa til ljósgula eða ljósbrúna lausn til inndælingar. Hver pakkning inniheldur 2, 4 eða 12 lyfjapenna og 2, 4 eða 12 sprittklúta. Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Notkunarleiðbeiningar

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (etanercept)

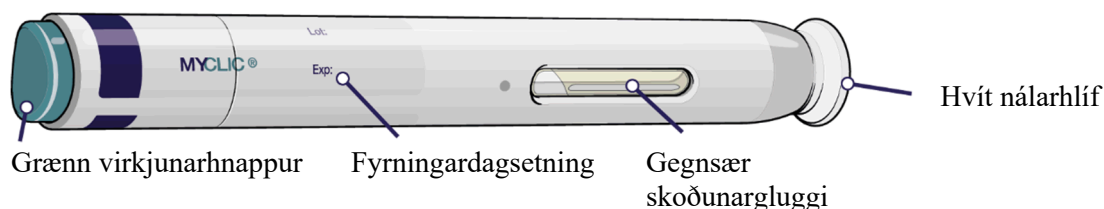
Eingöngu til inndælingar undir húð

Inngangur

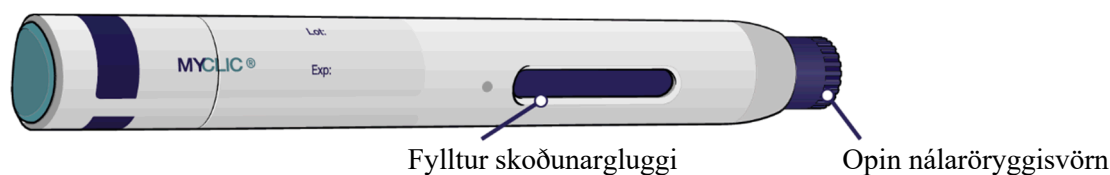
- Í eftirfarandi leiðbeiningum er útskýrt hvernig á að nota MYCLIC lyfjapennann til að sprauta inn Enbrel.
- Þessar leiðbeiningar á að lesa vandlega og þeim á að fylgja skref fyrir skref.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur segja þér hvernig á að sprauta inn Enbrel. Reyndu ekki að gefa inndælingu fyrr en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að nota MYCLIC lyfjapennann á réttan hátt.
- Biddu lækninn eða hjúkrunarfræðing um aðstoð ef spurningar vakna um inndælinguna.

MYCLIC áfyllti lyfjapenninn

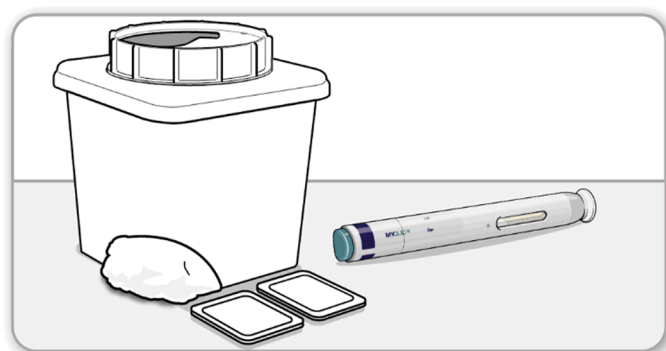
Fyrir inndælingu



Eftir inndælingu



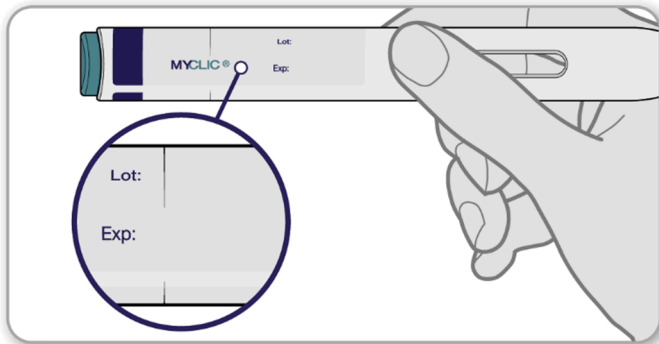
Skref 1 Enbrel inndæling undirbúin



- **Safnaðu saman** því sem nota þarf við inndælinguna og settu á hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði:
 - Einn MYCLIC áfylltur lyfjapenni.
 - Einn sprittklútur.
 - Hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti (fylgir ekki með).
 - Hreinir bómullarhnoðrar eða grisjur (fylgja ekki með).
- **Ekki** hrista pennann.
- **Ekki** fjarlægja hvítu hettuna fyrr en leiðbeiningarnar mæla fyrir um það.

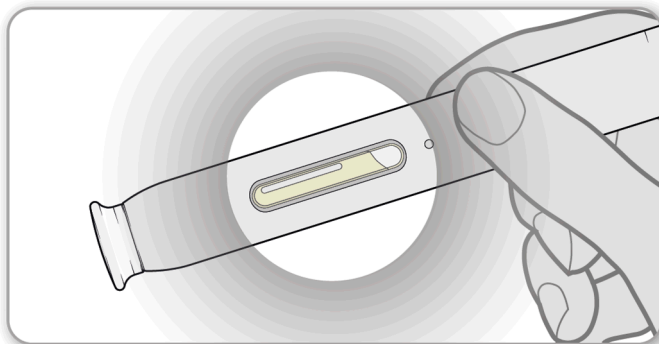
- Inndælingin verður þægilegri fyrir þig ef þú lætur lyfjapennann vera í stofuhita í 15 til 30 mínútur með hvítu nálarhettuna á sínum stað.
- **Ekki** hita pennann á neinn annan hátt.

Skref 2 Athugið fyrningardagsetningu og skammt á lyfjapennanum



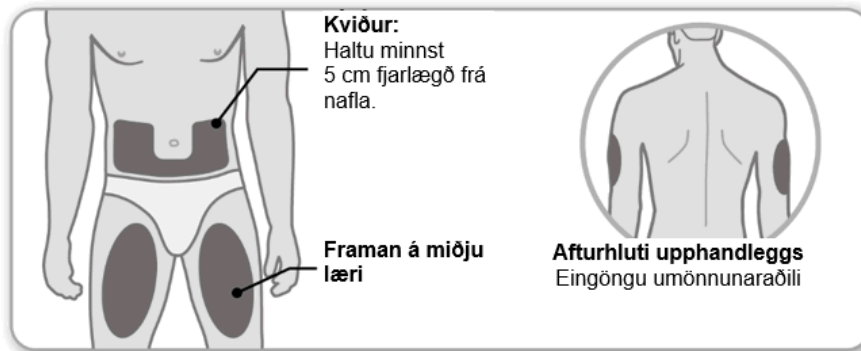
- **Athugaðu** fyrningardagsetninguna (mánuður/ár) á lyfjapennanum.
- **Gakktu úr skugga um** að réttur styrkleiki komi fram á lyfjapennanum.
- Ef komið er fram yfir dagsetninguna eða skammturinn er ekki sá sami og þér var ávísaður á **ekki** að nota lyfjapennann og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá aðstoð.

Skref 3 Lyfið skoðað



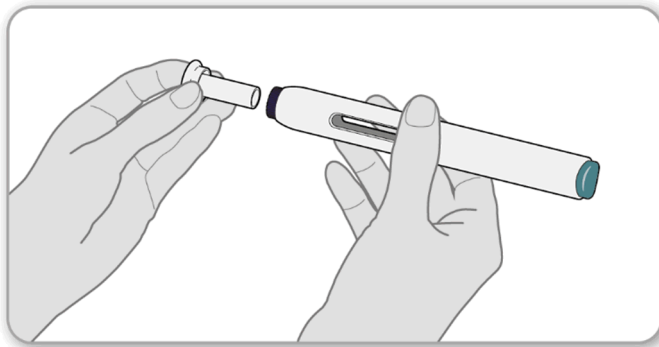
- **Skoðaðu** lyfið í lyfjapennanum með því að horfa í gegnum gegnsæja skoðunargluggann. Lausnin á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til fölgul eða fölbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfgagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel.
- **Ekki** má nota lyfið ef það er upplitað, skýjað eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til heilbrigðisstarfsmanns til að fá aðstoð ef þú hefur áhyggjur af útliti lyfsins.
- **Ath.:** Hugsanlega sést loftbóla í glugganum. Það er eðlilegt.

Skref 4 Val og þrif á stungustað



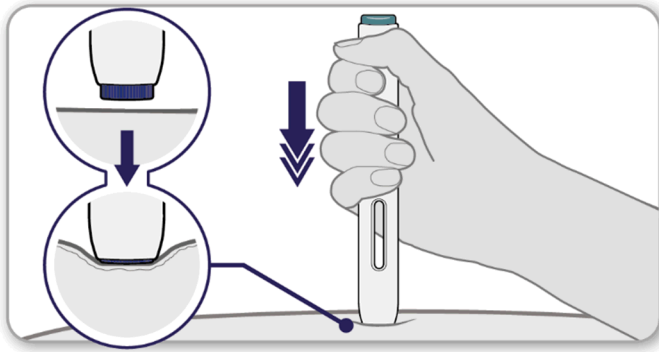
- **Veldu** stungustað framan á miðjum lærum eða á kvið 5 cm frá nafla. Ef einhver annar gefur lyfið má líka nota svæðið aftan á utanverðum upphandleggjum.
- **Hverja** inndælingu á að gefa a.m.k. 3 cm frá síðasta stungustað. **Ekki** stinga í húð sem er viðkvæm, marin eða hörð. Forðastu svæði með örur eða sliti. Ef þú ert með psoriasis skaltu reyna að sprauta **ekki** beint í upphleypta, þykka, rauða eða flagnandi húð.
- **Hreinsaðu** stungustaðinn með sápu og vatni eða með sprittklút ef það hentar.
- **Láttu** staðinn þorna. **Ekki** snerta, nota blástur eða blása á hreina stungustaðinn.

Skref 5 Nálarhlíf tekin af



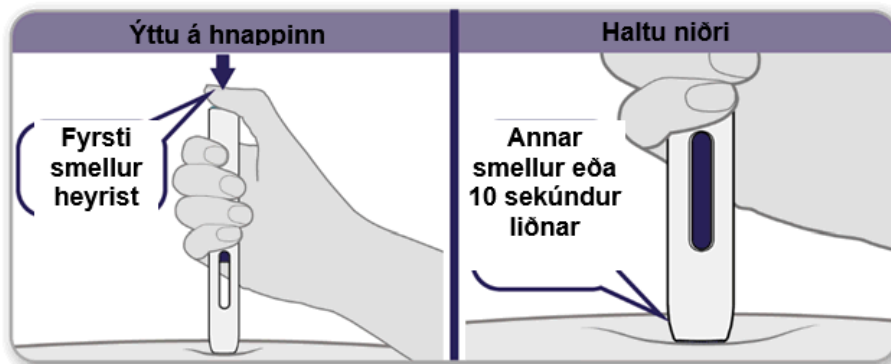
- **Fjarlægðu** hvítu nálarhlífina með því að toga hana beint af. **Ekki** beygja nálarhlífina þegar þú tekur hana af.
- **Ekki** festa nálarhlífina aftur á þegar hún hefur verið tekin af.
- Eftir að nálarhlífina hefur verið tekin af má sjá fjólubláa nálaröryggisvörn sem stendur aðeins út úr endanum á lyfjapennanum. **Ekki** ýta á nálaröryggisvörnina með fingrum eða þumlum.
- **Ekki** nota lyfjapennann ef þú hefur misst hann eftir að nálarhlífina var tekin af.
Ath.: Hugsanlega er dropi á nálarendanum. Það er eðlilegt.

Skref 6 Lyfjapennanum ýtt ákveðið niður á húðina



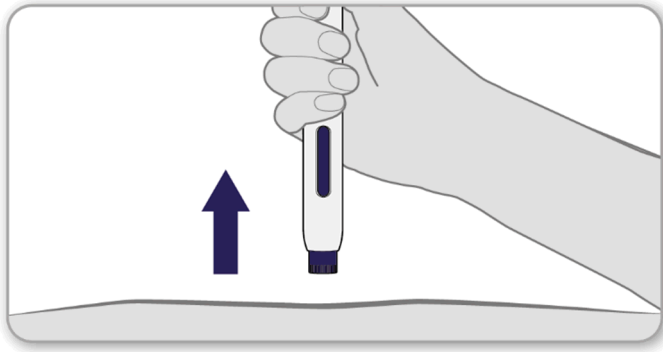
- **Ýttu** opna endanum á lyfjapennanum ákveðið niður á húðina með 90 gráðu halla þannig að fjólubláa nálaröryggisvörnin hverfi fullkomlega inn í lyfjapennann.
Ath.: Ekki er hægt að ýta á græna hnappinn fyrr en nálaröryggisvörninni hefur verið ýtt að fullu inn í lyfjapennann.
Með því að klípa laust í húðina eða teygja á henni er hægt að gera stungustaðinn þéttari og auðveldara er að ýta á inndælingarhnappinn.

Skref 7 Inndælingin hafin



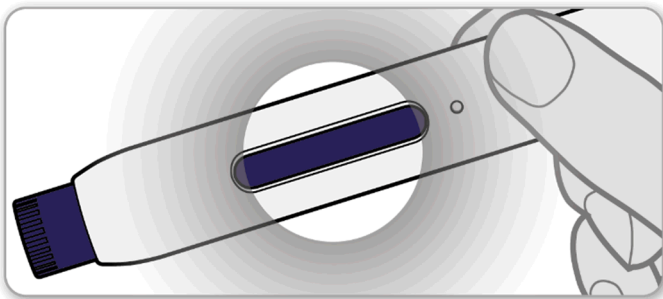
- **Ýttu** græna hnappinum alla leið niður og þá heyrst „smellur“. Smellurinn táknar upphaf inndælingarinnar.
- **Haltu** lyfjapennanum áfram tryggilega á húðinni þar til **annar „smellur“** heyrst eða þar til 10 sekúndur eru liðnar frá fyrri smelli (hvort sem gerist á undan).
Ath.: Ef ekki er hægt að hefja inndælinguna eins og lýst er á að ýta lyfjapennanum þéttar niður á húðina og þrýsta aftur á græna hnappinn.

Skref 8 Lyfjapennanum lyft frá húðinni



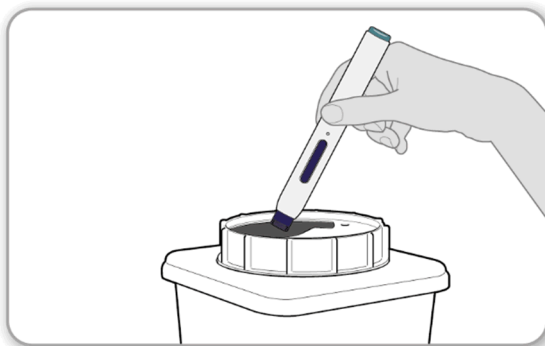
- **Taktu** lyfjapennann af húðinni með því að lyfta honum beint upp frá stungustaðnum.
- Það réttist sjálfkrafa úr fjólubláu nálaröryggisvörninni og hún hylur nálina.

Skref 9 Skoðunarglugginn athugaður



- **Skoðaðu** skoðunarglugga lyfjapennans. Hann á að vera orðinn alveg fjólublár.
- Ef glugginn er ekki alveg fjólublár getur verið að þú hafir ekki fengið allan skammtinn. Leitaðu aðstoðar heilbrigðisstarfsmanns. **Ekki** reyna að nota lyfjapennann aftur. **Ekki** reyna að nota annan lyfjapenna.
- Ef vart verður við blóðblett á stungustað áttu að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. **Ekki** nudda stungustaðinn.
Ath.: Það getur verið að inndælingarhappurinn haldist áfram niðri. Það er eðlilegt.

Skref 10 Förgun



- **Fargaðu** notaða lyfjapennanum samkvæmt leiðbeiningum heilbrigðisstarfsmanns. **Ekki** reyna að setja hlífina aftur á lyfjapennann.
- **Ekki** ýta á endann á nálaröryggisvörninni. Talaðu við heilbrigðisstarfsmann ef spurningar vakna.
--Notkunarleiðbeiningum lokið—

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn til notkunar fyrir börn etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 7 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum:

- Eftirtaldir gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri
 - Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósameðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef barnið sem er í umsjá þinni, er með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef barnið fær ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef barnið hefur fengið eða er í hættu á að fá alvarlega blóðsýkingu sem er kölluð blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef barnið er með sýkingu af einhverri gerð. Ef þú ert ekki viss, talaðu við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef barnið fær ofnæmisviðbrögð eins og þyngsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleika, sundl eða útbrot, sprautaðu það ekki með meira af Enbrel og hafðu strax samband við lækinn.
- **Latex:** Gúmmilokið inniheldur latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækinn áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur sprautuna eða sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef barnið fær sýkingu eða er að fara í stóra skurðaðgerð gæti lækinn viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef barnið hefur átt það til að fá endurteknar sýkingar eða er með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá nýlegum ferðalögum út fyrir Evrópu. Ef barnið sýnir merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaheill eða hósta skaltu strax hafa samband við lækinn. Lækinn getur ákveðið að fylgjast með hvort barnið fær sýkingu eftir að hætt er að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækinn að athuga hvort einkenni eru um berkla, áður en meðferð með Enbrel hefst. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir læknum frá því ef barnið hefur fengið berkla, eða hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja læknum frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu læknum frá því ef barnið er með lifrabólgu B eða hefur einhvern tímann fengið hana. Lækinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en barnið hefur meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.
- **Lifrabólga C:** Segðu læknum frá því ef barnið er með lifrabólgu C. Lækinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni, ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu strax til læknis ef barnið hefur einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.
- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef barnið er með MS sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugapöta (bólga í augntaugum) eða þverrofsmænubólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Lækinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð fyrir barnið.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef barnið er með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef barnið er með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en barnið fær Enbrel.

Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli.

Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein.

Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða.

Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá barninu.

- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef barnið er útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef barnið í umsjá þinni hefur sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgur:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgum, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef barnið sem er í þinni umsjá er með Wegeners-hnúðabólgur, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef barnið er með sykursýki eða tekur lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að barnið þurfi minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglingar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni barnsins áður en barnið er bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Barnið á ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf (TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Talaðu við lækinn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstgjöf stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

3. Hvernig nota á Enbrel

Notkun handa börnum og unglungum

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglunginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Lækurinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og mælingu á hæfilegum skammti.

10 mg hettuglasið er ætlað fyrir börn sem eiga að fá 10 mg eða lægri skammta. Hvert hettuglas með Enbrel 10 mg skal einungis nota einu sinni fyrir einn sjúkling og afgangi skal fargað.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölliðagigt eða margliðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda liðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg í einum skammti) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti lækurinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Stungulyfsstofninn þarf að leysa upp fyrir notkun. **Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að undirbúa og sprauta Enbrel eru gefnar í kafla 7, „Notkunarleiðbeiningar“.** Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga barnið á að fá Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta næsta skammti af Enbrel um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að gefa lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrr en komið er að næsta skammti, ekki gefa barninu tvöfaldan skammt (2 skammta sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengustu aukaverkanir af Enbrel eru viðbrögð á stungustað, sýkingar, ofnæmisviðbrögð, myndun sjálfsmótefna, kláði og hiti. Frekari upplýsingar eru hér að neðan.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki gefa barninu meira Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fól og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofannefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu** eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd** eins og blæðingar, marblettir eða fölvi.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjärtabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgnir ökkjar, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nöglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.

- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða föllir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarensím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarensíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og önghljóð); eítillæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafæð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blóðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni sjaldgæf, ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).
- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):
Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
Bjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmeín (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmeín kemur oftast fram sem fjólubláar húðskemmdir); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Viðbótar aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“.
Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Áður en Enbrel lausnin er útbúin má geyma Enbrel utan kælikáps við allt að 25°C hita í samfelldan tíma í allt að fjórar vikur; eftir það má ekki setja lyfið í kæli á ný. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna þegar Enbrel er tekið úr kæli og dagsetninguna þegar á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að lyfið er tekið úr kæli). Þessi nýja fyrningardagsetning má ekki vera síðar en fyrningardagsetningin sem tilgreind er á öskjunni.

Eftir að Enbrel lausnin hefur verið útbúin, er mælt með að hún sé notuð strax. Hins vegar má nota lausnina í allt að 6 klukkustundir ef hún er geymd við allt að 25°C hita.

Ekki nota lausnina ef þú verður var við að hún sé ekki tær eða inniheldur agnir. Lausnin skal vera tær, litlaus til ljósgul eða ljósbrún, án kekkja eða flagna eða agna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hvert hettuglas af Enbrel 10 mg stungulyfsstofni og leysi, lausn til notkunar fyrir börn inniheldur 10 mg af etanercept. Eftir upplausn inniheldur lausnin 10 mg/ml af etanercept.

Önnur innihaldsefni eru:

Stungulyfsstofn: Mannítól (E421), súkrósi og trómetamól.

Leysir: Vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enbrel og pakkningastærðir

Enbrel 10 mg stungulyfsstofn og leysir, lausn fyrir börn er afhent sem hvítt duft ásamt leysi til upplausnar á stungulyfi (stungulyfsstofn). Hver pakkning inniheldur 4 hettuglös, 4 áfylltar sprautur með vatni fyrir stungulyf, 4 nálar, 4 millistykki fyrir hettuglös og 8 sprittklúta.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited+
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

7. Notkunarleiðbeiningar

Þessum kafla er skipt upp í eftirfarandi undirkafla:

- a. **Inngangur**
- b. **Undirbúningur fyrir inndælingu**
- c. **Undirbúningur Enbrel gjafar**
- d. **Leysi bætt í**
- e. **Enbrel lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna**
- f. **Nálin sett á sprautuna**
- g. **Val á stungustað**
- h. **Undirbúningur og inndæling á Enbrel lausninni**
- i. **Förgun á birgðum**

a. Inngangur

Eftirfarandi leiðbeiningar útskýra hvernig skal standa að blöndun og inndælingu á Enbrel. Vinsamlega lestu þessar leiðbeiningar vandlega og fylgdu þeim skref fyrir skref. Læknir barnsins eða aðstoðarmaður hans munu kenna þér rétta tækni við að gefa inndælingu og hversu mikið á að gefa barninu. Reyndu ekki að sprauta fyrr en þú ert viss um að hafa skilið hvernig á að blanda og gefa stungulyfið.

Stungulyfinu má ekki blanda í sömu sprautu eða hettuglas og annað lyf. Sjá kafla 5 um leiðbeiningar um hvernig geyma á Enbrel.

b. Undirbúningur fyrir inndælingu

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar.
- Veljið hreint, vel upplýst og slétt vinnusvæði.

- Skammtabakkinn á að innihalda eftirfarandi. (Ef ekki, hafið þá samband við lyfjafræðing). Notið eingöngu það sem er á þessum lista. **EKKI nota** aðrar sprautur.
 - 1 Enbrel hettuglas
 - 1 áfyllt sprauta með tærum litlausum leysi (vatn fyrir stungulyf)
 - 1 náll
 - 1 millistykki fyrir hettuglas
 - 2 sprittklútar
- Skoðaðu fyrningardagsetningu bæði á hettuglasinu og sprautunni. Ekki á að nota það eftir fyrningardagsetninguna.

c. Undirbúningur Enbrel gjafar

- Fjarlægðu það sem er á bakkanum
- Fjarlægðu plasthlífina af Enbrel hettuglasinu (sjá mynd 1). **EKKI** fjarlægja gráa tappann eða álhettuna sem er í kringum opið á hettuglasinu.

Mynd 1

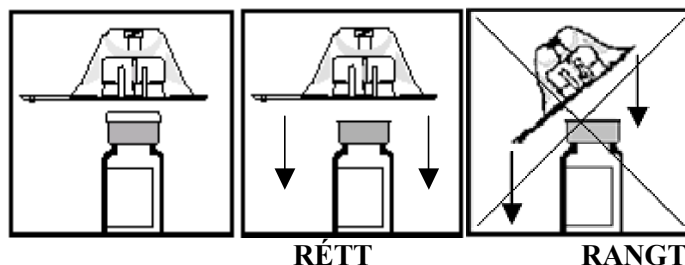


- Taktu nýjan sprittklút til að hreinsa gráa tappann á Enbrel hettuglasinu. Þegar búið er að þrifa tappann, má ekki snerta hann með höndunum né láta hann snerta neitt.
- Staðsetjið hettuglasið upprétt á hreinan, sléttan flöt.
- Fjarlægið pappírshluta umbúða utan um millistykkið.
- Á meðan millistykkið er enn í plastinu, komið því fyrir ofan á Enbrel hettuglasinu svo að oddur millistykkisins sé í miðjunni á upphækkaða hringnum ofan á gúmmítappa hettuglassins (sjá mynd 2).
- Haldið hettuglasinu tryggilega á slétta fletinum með annarri hendinni. Notið hina hendina til að **ÝTA ÞÉTT BEINT** ofan á pakkann með millistykkinu þar til að oddurinn á millistykkinu fer í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu og **ÞÚ FINNUR OG HEYRIR AÐ BRÚN MILLISTYKKISINS FESTIST Á RÉTTUM STAÐ** (sjá mynd 3). Ýtið millistykkinu **EKKI** niður undir horni (sjá mynd 4). Það er mikilvægt að oddur millistykkisins ýtist alveg í gegnum gúmmítappa hettuglassins.

Mynd 2

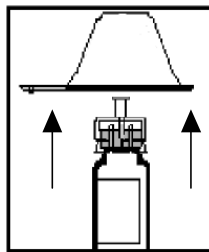
Mynd 3

Mynd 4



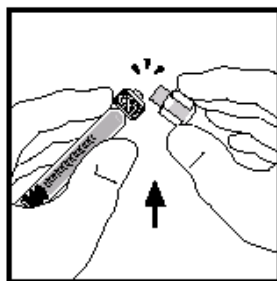
- Á meðan þú heldur á hettuglasinu í annarri hendinni, fjarlægðu þá plast umbúðirnar af millistykkinu (sjá mynd 5).

Mynd 5



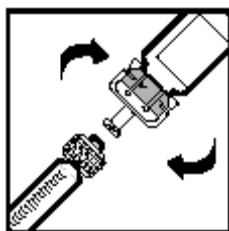
- Fjarlægðu gúmmí hlífðarhulsuna á enda sprautunnar með því að brjóta hvíta tappann af við brotlínuna. Þetta er gert með því að taka utan um kragann á hvíta tappanum og um leið er endinn á hvíta tappanum beygður niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 6). **Fjarlægðu EKKI hvíta kragann sem er eftir á sprautunni.**

Mynd 6



- Ekki nota sprautuna ef brotlínan milli endans og kragans er þegar brotin. Byrjið þá upp á nýtt með öðrum skammtabakka.
- Haldið á glerhluta sprautunnar (ekki í hvíta kragann) í annarri hendi, og á millistykkinu í hinni (ekki hettuglasinu), tengið sprautuna við millistykkið á hettuglasinu með því að setja endann inn í opið og snúa réttisælis þar til hún er föst (sjá mynd 7).

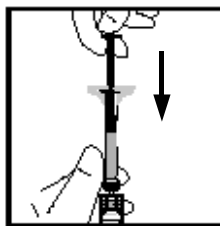
Mynd 7



d. Leysi bætt í

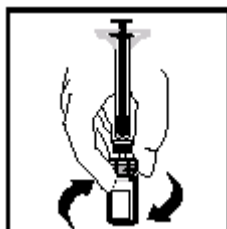
- Haltu hettuglasinu uppréttu á sléttu yfirborði og þrýstu sprautustimplinum MJÖG HÆGT þar til allur leysirinn er kominn í hettuglasið. Þetta minnkar hættu á froðumyndun (loftbólur) (sjá mynd 8).
- Eftir að vatninu hefur verið bætt við Enbrel, getur verið að stimpillinn færast upp sjálfur. Það er vegna þrýstings og þú skalt ekki hafa áhyggjur af því.

Mynd 8



- Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu, hreyfðu hettuglasið varlega í nokkra hringi til að leysa upp duftið (sjá mynd 9). **EKKI** hrista hettuglasið. Bíðið þar til allt duftið er uppleyst (tekur venjulega minna en 10 mínútur). Lausnin á að verða tær og litlaus til ljósgul eða ljósbrún, engir kekkir, flögur eða agnir mega vera sjáanlegar. Smávegis af hvítri froðu getur verið í hettuglasinu, það er eðlilegt. Notaðu **EKKI** Enbrel ef duftið í hettuglasinu er ekki uppleyst innan 10 mínútna. Byrjaðu þá aftur upp á nýtt með nýjum skammtabakka.

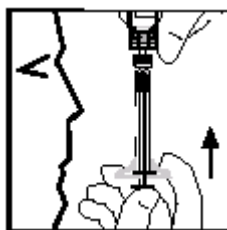
Mynd 9



e. Enbrel lausnin dregin úr hettuglasinu upp í sprautuna

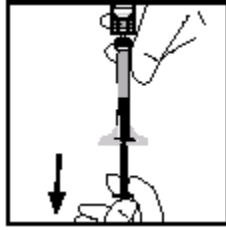
- Þú átt að hafa fengið leiðbeiningar frá læknum eða aðstoðarmanni hans um hæfilegt magn af lausn sem á að draga upp úr hettuglasinu. Hafirðu ekki fengið slíkar leiðbeiningar, vinsamlegast hafðu samband við lækinn.
- Á meðan sprautan er enn tengd millistykkinu og hettuglasinu er því hvolfst og haldið í augnhæð. Ýttu stimplinum alla leið inn (sjá mynd 10).

Mynd 10



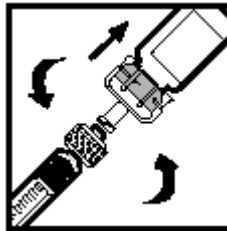
- Dragðu síðan varlega sprautustimpilinn til baka til að draga vökvann í sprautuna (sjá mynd 11). Dragðu aðeins út það magn sem læknir barnsins þíns hefur mælt fyrir um. Eftir að þú hefur dregið Enbrel upp úr hettuglasinu, gæti verið eitthvað loft í sprautunni. Hafðu engar áhyggjur af því þar sem þú kemur til með að lofttæma sprautuna síðar.

Mynd 11



- Haltu hettuglasinu á hvolfi og skrúfaðu sprautuna af millistykkinu á hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis (sjá mynd 12).

Mynd 12

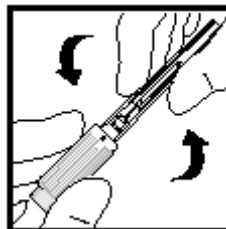


- Settu áfyllta sprautuna á hreinan, sléttan flöt. Gættu þess að oddurinn snerti ekki neitt. Gættu þess að ýta ekki niður á stimpilinn.

f. Nálin sett á sprautuna

- Nálin er í plastumbúðum til að halda henni sæfðri.
- Til að opna plastumbúðirnar, haltu stutta, breiða endanum í annarri hendinni. Settu hina hendina á langa hlutann af umbúðunum.
- Til að brjóta innsiglið, beygðu lengri endann niður og upp þar til hann brotnar (sjá mynd 13).

Mynd 13



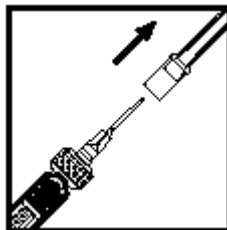
- Þegar búið er að brjóta innsiglið, fjarlægðu stutta, breiða endann af plastumbúðunum.
- Sprautan er áfram í lengri hluta umbúðanna.
- Haltu á nálinni í umbúðunum í annarri hendinni og taktu sprautuna og settu sprautuendann inn í nálarhulsuna.
- Festu sprautuna og nálina saman með því að snúa réttisælis, þar til nálin er föst (sjá mynd 14).

Mynd 14



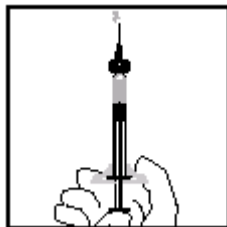
- Fjarlægðu nálarhulstrið frá sprautunni með því að toga það ákveðið, beint af og gættu þess að snerta ekki nálina eða láta nálina komast í snertingu við neitt (sjá mynd 15). Gættu þess að beygja ekki eða snúa hulstrinu þegar það er tekið af svo nálin skemmist ekki.

Mynd 15



- Haltu sprautunni lóðréttri og losaðu þig við loftbólur ef þær eru til staðar með því að ýta hægt á stimpilinn, þar til loftbólurnar hverfa (sjá mynd 16).

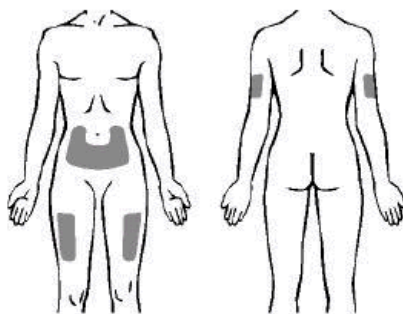
Mynd 16



g. Val á stungustað

- Stungustaðirnir þrír sem mælt er með, eru: (1) framan á miðju læri; (2) á kvið, nema 5 cm svæði í kringum naflann; og (3) afturhluti upphandleggs (sjá mynd 17). Ef þú ert sjálf(ur) að sprauta þig, skaltu ekki nota afturhluta upphandleggs.

Mynd 17

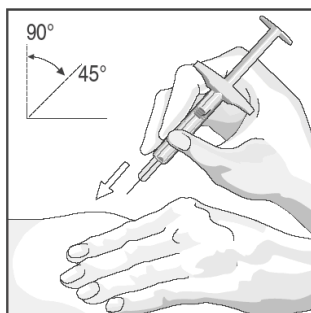


- Veldu nýjan stungustað fyrir hverja nýja inndælingu. Nýr stungustaður skal vera að minnsta kosti 3 cm frá eldri stungustað. Gefðu **EKKI** lyfið á stað þar sem húðin er viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðastu svæði með örum eða sliti. (Það getur verið gagnlegt að skrá niður fyrri stungustaði).
- Ef barnið er með psoriasis, skaltu forðast að stinga beint í upphækkaða, þykka, rauða eða flagnandi húðfleti („psoriasis útbrot“).

h. Undirbúningur og inndæling á Enbrel lausninni

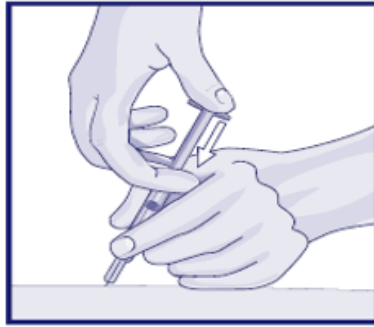
- Strjúktu stungustaðinn sem á að nota til að gefa Enbrel með nýjum sprittklút með hringlaga hreyfingum. Snertu **EKKI** aftur þetta svæði fyrir en búið er að gefa lyfið.
- Þegar sóttþreinsaða húðsvæðið hefur þornað notaðu aðra höndina til að klípa varlega saman húðsvæðið og haltu á sprautunni eins og blýanti.
- Þrýstu nálinni alla leið inn í húðina með snöggri lítilli hreyfingu undir 45° til 90° horni (sjá mynd 18). Með aukinni reynslu kemurðu til með að finna undir hvaða horni er þægilegast að sprauta barnið. Varast skal að stinga nálinni of hægt, eða af of miklum krafti inn í húðina.

Mynd 18



- Þegar nálinni hefur verið stungið alveg inn í húðina, slepptu takinu á húðinni. Haltu á sprautunni með lausu hendinni, sem næst húðinni til að halda henni stöðugri. Þrýstu síðan varlega á stimpilinn til þess að sprauta inn lausninni **hægt** og með jöfnum hraða. (sjá mynd 19).

Mynd 19



- Þegar sprautan hefur verið tæmd, fjarlægðu nálina og gættu þess vandlega að halda henni í sömu stöðu og við inndælinguna.
- Þrýstu bómullarhnoðra yfir stungustaðinn í 10 sekúndur. Smá blæðing getur átt sér stað. **EKKI** nudda stungustaðinn. Einnig má nota plástur.

i. Förgun á birgðum

- **ALDREI** má nota aftur sprautu og nál. Gakktu frá nálum og sprautum samkvæmt leiðbeiningunum frá lækni, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

Ef þú hefur einhverjar spurningar, vinsamlegast beindu þeim til lækna, hjúkrunarfræðinga eða lyfjafræðinga sem hafa þekkingu á Enbrel.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 6 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar (sjá Notkunarleiddbeiningar)

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Enbrel hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svæsum **áslægum hryggbólgujúkdómi**, þ.m.t. **hryggikt** og meðal svæsum til svæsum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Enbrel er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Enbrel dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur Enbrel aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Enbrel hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum.

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri

- Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósmeðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá alvarlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækningin viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldaþroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækningu. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækningin að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Enbrel. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir lækningu frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja lækningu frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu lækningu frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.
- **Lifrabólga C:** Segðu lækningu frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Truflanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.

- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS-sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaþrota (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök tegund bólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Enbrel.
- Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli.
- Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein.
- Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða.
- Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Latex:** Nálarhulstrið á MYCLIC pennanum er gert úr latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækni áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur nálarhulstrið eða sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgur:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgum, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegeners-hnúðabólgur, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglíngar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænuþótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni barnsins áður en barnið er bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf

(TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hættu á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Talaðu við lækninn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðru heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstagið stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

Enbrel inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á enbrel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Rörlykjan fyrir skammtara er fánleg í skammtastærðum með 25 mg og 50 mg.

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtun á Enbrel.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Enbrel og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Enbrel hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglungum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglunginn er háð líkamspýngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af Enbrel (10 mg, 25 mg eða 50 mg).

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölliðagigt eða margliðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda liðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamspýngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamspýngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa og mæla réttan skammt.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að sprauta Enbrel eru gefnar í „Notkunarleiðbeiningar“. Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Protí í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fül og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofanefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu**, eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd**, eins og blæðingar, marblettir eða fölvi.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjartabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur ökkla, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á nógum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða fölir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrosmænuþólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot

með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsónæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Þjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmei (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmei kemur oftast fram sem fjólbláar húðskemmdir); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Aukaverkanir hjá börnum og unglíngum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglíngum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið rörlykjuna fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að rörlykja fyrir skammtara hefur verið tekin úr kælinum, bíðið í um það bil 15–30 mínútur til að leyfa Enbrel lausninni í rörlykjunni fyrir skammtara að ná stofuhita. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Hægt að geyma rörlykjur fyrir skammtara við stofuhita (allt að 25°C) í samfelldan tíma allt að 4 vikur; eftir það á ekki að setja þær aftur í kæli. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Enbrel rörlykjan fyrir skammtara er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að hún er tekin úr kæli).

Skoðið lausnina í rörlykjunni fyrir skammtara með því að horfa í gegnum skoðunargluggann. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver rörlykja fyrir skammtara inniheldur 0,5 ml af lausn, með 25 mg etanercept.

Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat og natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enbrel og pakkningastærðir

Enbrel er afgreitt sem stungulyf, lausn tilbúin til notkunar í rörlykju fyrir skammtara. Nota á rörlykjuna fyrir skammtara með SMARTCLIC tæki. Tækið er selt sér. Lausnin er tær til mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún.

Enbrel 25 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Öskjur innihalda 4, 8 eða 24 rörlykjur fyrir skammtara með 8, 16 eða 48 sprittklútum. Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana*
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

Notkunarleiðbeiningar

Enbrel

(etanercept)

25 mg / 0,5 ml

Eingöngu til notkunar undir húð

Mikilvægar upplýsingar

- Geymdu þessar notkunarleiðbeiningar, þær sýna skref fyrir skref hvernig á að undirbúa og gefa inndælingu.
- Notaðu Enbrel eingöngu þegar þú hefur lesið og skilið þessar leiðbeiningar um notkun.
- Notaðu Enbrel eingöngu þegar þú hefur fengið til þess þjálfum frá heilbrigðisstarfsmanni.
- Rörlykjan fyrir skammtara inniheldur stakan skammt af Enbrel og má eingöngu nota með SMARTCLIC tækinu.
- Í þessum notkunarleiðbeiningum verður rörlykjan fyrir skammtara nefnd „rörlykja“ og SMARTCLIC tækið nefnt „tæki“.
- Ef þetta er í fyrsta sinn sem þú notar tækið skaltu vera viss um að fylgja leiðbeiningum um uppsetningu sem er að finna í sérstakri notendahandbók. Þú getur ekki notað tækið fyrr en uppsetningu þess er lokið.
- **Ekki má** reyna að nota rörlykjurnar með neinu öðru tæki.
- **Ekki má** deila rörlykjum eða tækinu með öðrum.
- **Ekki má** má hrista rörlykjur eða tæki sem inniheldur rörlykju.
- **Ekki má** nota rörlykju aftur ef nálarhettan hefur verið tekin af.
- Forðast skal að hella vökva á rörlykjur eða tækið. Aldrei skal setja rörlykjur eða tækið í vatn.
- Sjá sérstaka notendahandbók til að fara í valmyndir, notkun á æfingarörlykju, frekari leiðbeiningar og hvernig leysa skuli villuboð.

Geymsla

- Geymið rörlykjurnar í kæli við 2 °C til 8 °C. **Ekki má** frysta rörlykjurnar. **Ekki má** geyma rörlykjurnar í tækinu.
- Geymið rörlykjurnar í upprunalegum umbúðum þar til þær eru notaðar til varnar gegn beinu sólarljósi.
- Geyma má rörlykjurnar við stofuhita allt að 25 °C í allt að 4 vikur. **Ekki má** setja þær aftur í kæli þegar þær hafa náð stofuhita.
- Geymið rörlykjurnar og tækið þar sem börn og unglingar hvorki ná til né sjá.
- Sjá notendahandbók með tækinu um hvernig geyma skuli og hreinsa tækið.

Það sem þarf

- **Taktu saman** eftirfarandi og settu á hreinan og sléttan flöt:
 - Enbrel öskju sem inniheldur rörlykjur
 - SMARTCLIC tækið
 - sprittklúta
 - hreina bómullarhnoðra eða grisjur (fylgja ekki)
 - hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti (fylgir ekki).
- **Má ekki** nota ef askjan hefur dottið eða hún er skemmd.
Athugaðu: Ef þú hefur ekki allt sem þarf skaltu spyrja heilbrigðisstarfsmann.

Tækið:

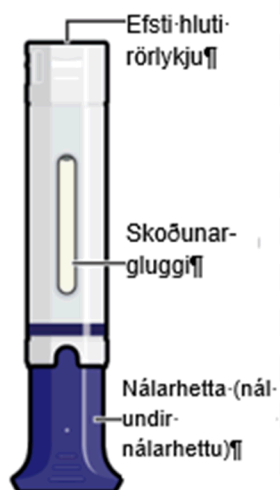
Sjá nánari upplýsingar í notendahandbók

Efri-hluti-tækis¶

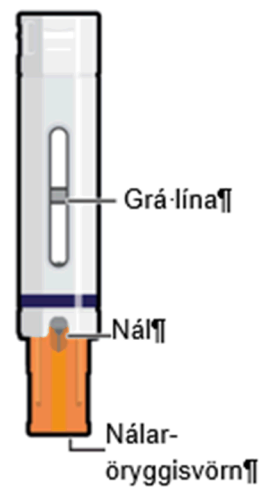


Rörlykjan:

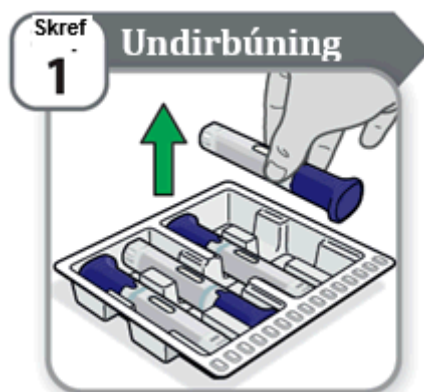
Fyrir-notkun:¶



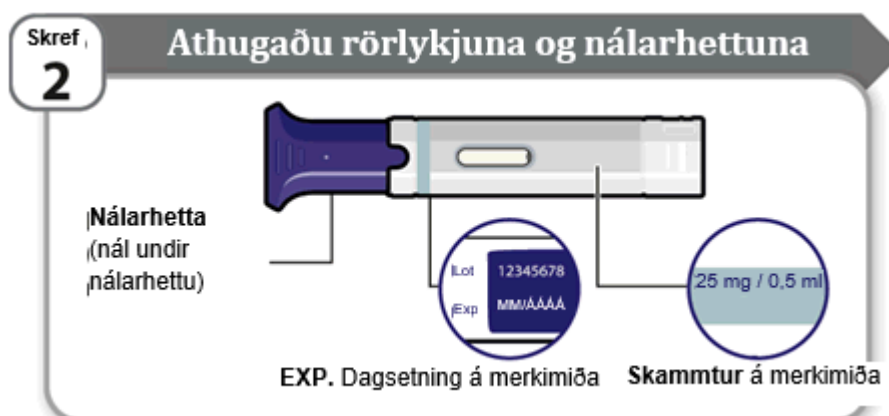
Eftir-notkun:¶



Undirbúningskref



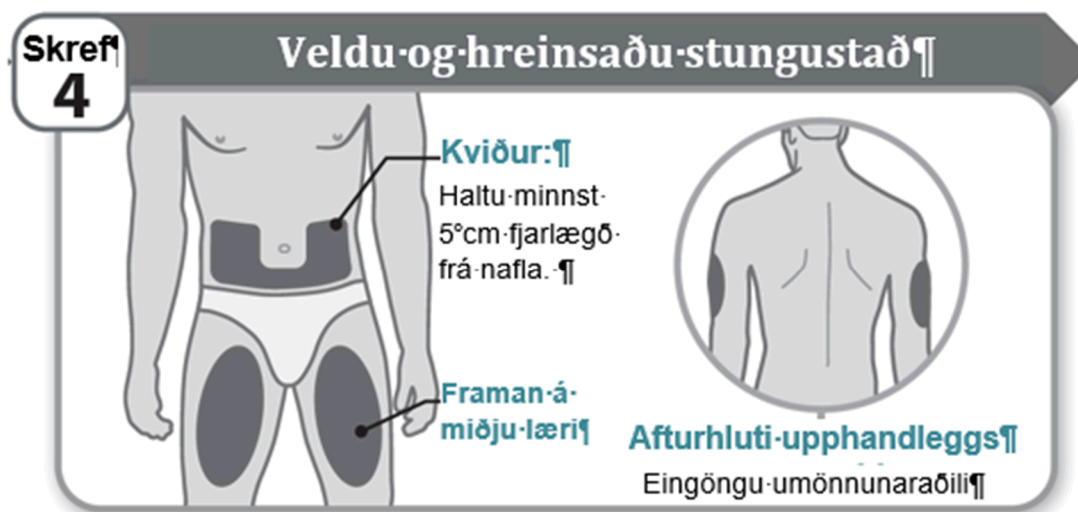
- **Taktu** 1 rörlykju úr bakkanum í öskjunni.
- **Settu** öskjuna og bakkann með ónotuðum rörlykjum aftur í kælinn.
- **Þvoðu þér um** hendurnar og þurrkaðu þær.
- Til að inndælingin verði þægilegri skaltu láta rörlykjuna standa við stofuhita í um það bil **15 - 30 mínútur** fjarri beinu sólarljósi. **Ekki má** nota neinar aðrar aðferðir til að verma rörlykjuna.



- **Athugaðu** fyrningardagsetninguna og lyfjaskammtinn sem eru prentuð á merkimiðann. **Ekki má** nota lyfið ef fyrningardagsetningin er liðin eða þetta er ekki lyfjaskammturinn sem þér hefur verið ávísaður.
- **Athugaðu** rörlykjuna, **ekki má** nota hana ef:
 - o hún hefur dottið, jafnvel þótt hún virðist ekki skemmd
 - o hún er skemmd
 - o nálarhettan er laus
 - o hún hefur frosið eða verið í hita
 - o hún hefur verið við stofuhita lengur en í 4 vikur
 - o hún hefur verið sett aftur í kæli eftir að hafa náð stofuhita
- **Ekki má** taka nálarhettuna af fyrir leiðbeiningarnar segja til um það.



- **Skoðaðu** lyfið í gegnum skoðunargluggann, það á að vera tært eða örlítið mjólkurlitað, litlaust til ljósgult eða ljósbrúnt og kann að innihalda litlar hvítar eða hálf gagnsæjar próteinagnir, það er eðlilegt.
- **Ekki má** nota lyfið ef það er upplitað eða skýjað eða ef aðrar agnir en þær sem lýst er hér ofar eru til staðar.
- **Ekki má** hrista rörlykjuna.
Athugaðu: Ef þú hefur spurningar um lyfið skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.



- **Veldu alltaf** svæði á kvið, framan á miðju læri eða utanverðum upphandlegg (eingöngu umönnunaraðili).
- **Veldu** stungustað sem er að minnsta kosti 3 cm frá síðasta stungustað og að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá nafla.
- **Ekki má** sprauta í svæði þar sem eru bein eða þar sem húðin er opin, marín, rauð, aum eða hörð. Forðast á að sprauta í svæði með örum eða slíti.
- **Ekki má** sprauta í gegnum fötin.
Athugaðu: Ef þú ert með psoriasis, **má ekki** sprauta beint í upphleypt, þykk, rauð eða hreistruð húðsvæði eða skemmdir í húð.
- **Hreinsaðu** stungustaðinn með spritklútnum sem fylgir og **láttu hann þorna**.

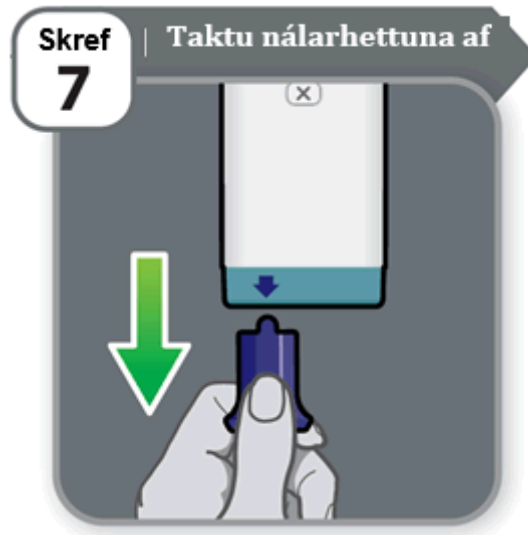


- **Hreinsaðu** inndælingarenda tækisins með öðrum sprittklút sem fylgir.
- **Leyfðu** inndælingarendanum að þorna áður en þú sprautar lyfinu.

Skref t við að sprauta lyfinu




- **Ýttu** rörlykjunni ákveðið og **beint** upp í opið fyrir rörlykju án þess að snúa henni þar til hún kemst ekki lengra. Það kviknar á tækinu þegar rörlykjan er sett rétt í.
- **Aðgættu** að glugginn sýni 25 mg og að fyrningardagsetningin sé ekki liðin.
Athugaðu: Það slokknar á tækinu eftir 90 sekúndur ef ekkert er gert. Ýttu á og haltu inndælingarhnappnum niðri til að kveikja aftur á tækinu.



- **Taktu** nálarhettuna af með því að toga hana fast niður.
- **Fargaðu** nálarhettunni í hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti.
- **Sprautaðu** lyfinu eins fljótt og hægt er eftir að nálarhetta hefur verið tekin af.
- **Ekki má** setja nálarhettuna aftur á.

Varúð: Ekki má stinga fingrum inn í tækið eftir að nálarhettan hefur verið tekin af til að forðast nálarstungu.

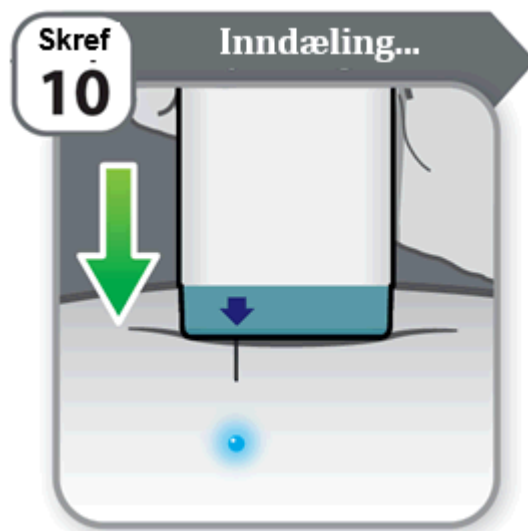
Athugaðu: Til að hætta við inndælinguna og taka rörlykjuna úr skaltu ýta á hnappinn Hætta við / Losa  í 1 sekúndu.



- **Staðsettu** tækið þannig að **bláa örin** vísi í 90 gráðu horn á stungustaðinn.
 - **Gættu þess að** þú getir séð gluggann á tækinu.
 - **Ekki má** klípa í húðina við stungustaðinn.
- Varúð:** Ef þú missir tækið með rörlykju í skaltu losa rörlykjuna og farga henni. Sjá leyst úr villuboðum í notendahandbókinni með tækinu.



- **Prýstu á og haltu niðri** inndælingarhnappnum til að hefja inndælinguna þegar leiðbeiningar um það birtast í glugganum.
Athugaðu: Þú getur sleppt inndælingarhnappnum þegar inndælingin er hafin.



- **Haltu** tækinu við húðina og bíddu á meðan lyfinu er dælt inn.
- **Fylgstu með** glugganum á tækinu.
- **Ekki má** færa, halla eða fjarlægja tækið af húðinni fyrir en leiðbeiningar um það birtast í glugganum.
Athugaðu: Ef þú fjarlægir tækið áður en þú færð boð um það, **máttu ekki** setja það aftur á stungustaðinn eða sprauta öðrum skammti. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar.



- **Lyftu og haltu** tækinu frá húðinni. Tækið birtir að inndælingunni er lokið.
- **Bíddu.** Rörlykjan losnar að hluta úr neðri hluta tækisins. Það getur tekið allt að 10 sekúndur. **Ekki má** hylja neðri hluta tækisins á þessum tímapunkti. **Ekki má** stinga fingrum inn í tækið vegna þess að nálin er óvarin á þessum tímapunkti.
- Ef þú tekur eftir blóðdropa skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn þar til blæðingin stöðvast. **Ekki má** nudda.



- **Togaðu** rörlykjuna beint út þegar tækið hefur losað hana að hluta.
- **Athugaðu** að ekkert lyf sé eftir í rörlykjunni þar sem grá lína sést í skoðunarglugganum. Ef ekki, getur verið að þú hafir ekki fengið allan skammtinn. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar.
- **Ekki má** nota rörlykju aftur eða setja hana aftur í tækið.
- **Fargaðu** notuðu rörlykjunni strax í hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti eins og heilbrigðisstarfsmaður eða lyfjafræðingur hefur sagt til um og í samræmi við reglur um heilbrigði og öryggi á hverjum stað.

--Notkunarleiðbeiningum lokið--

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara etanercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun einnig láta þig fá sjúklingakort, sem inniheldur mikilvægar öryggisreglur, sem þú þarft að þekkja áður en og meðan á Enbrel meðferð stendur.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn í þinni umsjá. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá þér eða barninu sem þú hefur umsjón með.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

Upplýsingum í þessum fylgiseðli er skipt upp í eftirfarandi 6 kafla:

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Enbrel
3. Hvernig nota á Enbrel
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enbrel
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar (sjá Notkunarleiddbeiningar)

1. Upplýsingar um Enbrel og við hverju það er notað

Enbrel er lyf sem búið er til úr tveimur próteinum úr mönnum. Það hamlar virkni annars próteins í líkamanum sem veldur bólgu. Enbrel verkar á þann hátt, að minnka bólgu sem tengjast ákveðnum sjúkdómum.

Hægt er að nota Enbrel hjá fullorðnum (18 ára og eldri) við meðferð á meðal svæsinni til svæsinni **iktsýki, sóragigt**, svæsum **áslægum hryggbólgujúkdómi**, þ.m.t. **hryggikt** og meðal svæsum til svæsum **psoriasis** – yfirleitt í öllum tilfellum þegar aðrar mikið notaðar meðferðir hafa verið án fullnægjandi árangurs eða henta ekki.

Enbrel er venjulega notað í samsettri meðferð með metótrexati við iktsýki, þó svo einnig sé hægt að nota það eitt sér ef metótrexat meðferð hentar ekki. Hvort sem það er notað eitt sér eða ásamt metótrexati, getur Enbrel dregið úr liðskemmdum af völdum sjúkdómsins og aukið hæfni til daglegrar virkni.

Hjá sjúklingum með sóragigt í mörgum liðum, getur Enbrel aukið hæfni til daglegrar virkni. Hjá sjúklingum með marga samhverfa sársaukafulla eða bólgna liði (t.d. hendur, úlnliðir og fætur), getur Enbrel hægt á skemmdum á liðum vegna sjúkdómsins.

Enbrel er einnig ávísað til meðferðar á eftirfarandi sjúkdómum hjá börnum og unglingum.

- Eftirtaldar gerðir sjálfvakinnar barnaliðagigtar þegar meðferð með metótrexati hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki:
 - Fjölliðagigt (hvort sem hún er jákvæð eða neikvæð fyrir gigtarþætti) og margliðagigt hjá sjúklingum frá 2 ára aldri

- Sóragigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri
- Festumeinstengd liðagigt hjá sjúklingum frá 12 ára aldri þegar meðferð með öðrum algengum aðferðum hefur ekki borið nægilegan árangur eða hentar sjúklingnum ekki
- Svæsinn psoriasis hjá sjúklingum frá 6 ára aldri sem ekki hafa fengið næga svörun með (eða geta ekki notað) ljósmeðferð eða öðrum meðferðum er taka til alls líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Enbrel

Ekki má nota Enbrel

- ef þú eða barnið sem þú hefur umsjón með, eruð með ofnæmi fyrir etanercept eða einhverju öðru innihaldsefni Enbrel (talin upp í kafla 6). Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- ef þú eða barnið, hafið fengið eða átt á hættu að fá alvarlega blóðsýkingu sem kölluð er blóðeitrun. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.
- ef þú eða barnið, hafið einhvers konar sýkingu. Ef þú ert ekki viss, hafðu samband við lækni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Enbrel er notað.

- **Ofnæmisviðbrögð:** Ef þú eða barnið, fáið ofnæmisviðbrögð eins og til dæmis þyngsli fyrir brjósti, erfiðleika við öndun, svima eða útbrot, þá skaltu ekki sprauta meiru af Enbrel og hafa samband við lækni strax.
- **Sýking/skurðaðgerð:** Ef þú eða barnið fáið sýkingu eða eruð að fara í stóra skurðaðgerð, gæti lækningin viljað fylgjast með Enbrel meðferðinni.
- **Sýking/sykursýki:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið, hafið átt það til að fá endurteknar sýkingar eða eruð með sykursýki eða annað ástand sem eykur líkur á sýkingu.
- **Sýking/eftirlit:** Segðu læknum frá því ef þú hefur nýlega ferðast út fyrir Evrópu. Ef þú eða barnið þitt sýnið merki um sýkingu eins og til dæmis hita, kuldahroll eða hósta skaltu strax hafa samband við lækningu. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með hvort þú eða barnið fáið sýkingu eftir að þú eða barnið eruð hætt að nota Enbrel.
- **Berklar:** Þar sem greint hefur verið frá berklatilfellum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enbrel, verður lækningin að athuga hvort þú hefur einkenni um berkla, áður en þú byrjar á meðferð með Enbrel. Það getur falið í sér nákvæma sjúkrasögu, röntgenmynd af brjóstholi og berklapróf. Niðurstöðu þessara prófana á að skrá á sjúklingakortið. Það er mjög mikilvægt að þú segir lækningu frá því ef þú eða barnið hafið fengið berkla, eða ef þú hefur verið í náinni snertingu við einhvern sem hefur fengið berkla. Ef einkenni um berklasýkingu (eins og stöðugur hósti, þyngdartap, deyfð, vægur sótthiti) eða einhverjar aðrar sýkingar koma fyrir á meðan eða eftir meðferð, skaltu segja lækningu frá því tafarlaust.
- **Lifrabólga B:** Segðu lækningu frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu B eða hafið einhvern tímann fengið hana. Læknirinn á að framkvæma próf fyrir sýkingu lifrabólgu B áður en þú eða barnið hefjið meðferð með Enbrel. Meðferð með Enbrel getur leitt til endurvakningar á lifrabólgu B hjá sjúklingum sem hafa áður sýkst af lifrabólguveiru B. Ef það gerist skal hætta notkun Enbrel.
- **Lifrabólga C:** Segðu lækningu frá því ef þú eða barnið eruð með lifrabólgu C. Læknirinn getur ákveðið að fylgjast með Enbrel meðferðinni ef til þess kemur að sýkingin versni.
- **Trufanir á blóðmynd:** Leitaðu tafarlaust til læknis ef þú eða barnið hafið einhver merki eða einkenni svo sem þrálátan hita, særindi í hálsi, marbletti, blæðingar eða fölva. Slík einkenni geta bent til blóðsjúkdóms, sem getur verið lífshættulegur og það gæti þurft að stöðva Enbrel meðferðina.

- **Taugakerfis- og augnkvillar:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með MS-sjúkdóm (multiple sclerosis) eða sjóntaugaprotta (bólgur í augntaugum) eða þverrofsmænuþólgu (sérstök tegund þólgu í mænu). Læknirinn mun ákvarða hvort Enbrel sé ákjósanleg meðferð.
- **Hjartabilun:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sjúkdómssögu um hjartabilun, þar sem gæta þarf varúðar við notkun á Enbrel við þessar aðstæður.
- **Krabbamein:** Segðu læknum frá því ef þú ert með eða hefur verið með eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins) eða annars konar krabbamein áður en þú færð Enbrel.
- Sjúklingar með svæsna iktsýki sem hafa verið með sjúkdóminn lengi geta verið í meiri hættu en almennt er á að fá eitilæxli.
- Börn og fullorðnir sem taka Enbrel geta verið í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða annars konar krabbamein.
- Sum börn og ungmenni sem hafa fengið Enbrel eða önnur lyf sem verka á sama hátt og Enbrel hafa fengið krabbamein, þar með taldar óvenjulegar gerðir þeirra, og hafa þau stundum leitt til dauða.
- Sumir sjúklingar sem fá Enbrel hafa fengið húðkrabbamein. Segðu læknum frá því ef einhverjar húðbreytingar eða vöxtur í húð koma fram hjá þér eða barninu.
- **Hlaupabóla:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð útsett fyrir hlaupabólu meðan á Enbrel meðferð stendur. Læknirinn mun ákveða hvort beita skuli viðeigandi forvarnarmeðferð við hlaupabólu.
- **Latex:** Nálarhulstrið á MYCLIC pennanum er gert úr latex (þurrkað náttúrulegt gúmmí). Hafið samband við lækni áður en Enbrel er notað ef sá sem handleikur nálarhulstrið eða sá sem fær Enbrel er með þekkt eða hugsanlegt latex ofnæmi.
- **Misnotkun áfengis:** Ekki skal nota Enbrel við meðferð lifrabólgu sem tengist misnotkun áfengis. Vinsamlegast segðu læknum frá því ef þú eða barnið í umsjá þinni hafið sögu um misnotkun áfengis.
- **Wegeners-hnúðabólgur:** Enbrel er ekki ætlað til notkunar á Wegeners-hnúðabólgum, sjaldgæfum bólgusjúkdómi. Ef þú eða barnið sem er í þinni umsjá eruð með Wegeners-hnúðabólgur, hafðu samband við lækinn.
- **Sykursýkilyf:** Segðu læknum frá því ef þú eða barnið eruð með sykursýki eða takið lyf til að meðhöndla sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú eða barnið þurfið minni skammta af sykursýkilyfjum á meðan Enbrel er notað.

Börn og unglingar

Bólusetningar: Ef mögulegt er, skal öllum bólusetningum vera lokið á réttum tíma áður en barnið notar Enbrel. Sum bóluefni, eins og t.d. bóluefni til inntöku gegn mænusótt á ekki að gefa á meðan á Enbrel meðferð stendur. Ráðfærðu þig við lækni barnsins áður en barnið er bólusett.

Yfirleitt á ekki að nota Enbrel hjá börnum með fjölliðagigt eða margliðagigt yngri en 2 ára, hjá börnum með festumeinstengda liðagigt eða sóragigt yngri en 12 ára eða hjá börnum með psoriasis yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Enbrel

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (þar með talið anakinra, abatacept eða súlfasalazín), einnig þau sem læknirinn hefur ekki ávísað. Þú eða barnið eigið ekki að nota Enbrel ásamt lyfjum sem innihalda virka efnið anakinra eða abatacept.

Meðganga og brjóstgjöf

Aðeins skal nota Enbrel meðan á meðgöngu stendur ef brýn nauðsyn krefur. Hafið samband við lækni við þungun, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð.

Ef þú hefur fengið Enbrel meðan á meðgöngu stendur er hugsanlegt að ungbarnið sé í meiri sýkingarhættu. Auk þess, benti ein rannsókn til þess að fæðingargallar væru meiri þegar móðir hafði fengið Enbrel á meðgöngu miðað við mæður sem ekki höfðu fengið Enbrel eða svipuð lyf

(TNF-hemla) en ekkert mynstur var í tegundum fæðingargalla sem tilkynnt var um. Í annarri rannsókn kom engin aukin hætta á fæðingargöllum fram þegar móðirin hafði fengið Enbrel á meðgöngu. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur meðferðarinnar er meiri en hugsanleg áhætta fyrir barnið.

Talaðu við lækninn ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enbrel stendur. Mikilvægt er að tilkynna læknum ungbarnsins og öðrum heilbrigðisstarfsmönnum um notkun Enbrels á meðgöngu og meðan á brjóstagi stendur áður en ungbarnið fær eitthvert bóluefni.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að notkun á Enbrel hafi áhrif á hæfni til aksturs eða til stjórnunar á tækjum og vélum.

Enbrel inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Enbrel

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Leitaðu til læknis eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Enbrel of mikil eða lítil.

Rörlykjan fyrir skammtara er fánleg í skammtastærðum með 25 mg og 50 mg.

Skammtastærðir fyrir fullorðna (18 ára og eldri)

Iktsýki, sóragigt og áslægur hryggbólgujúkdómur, þ.m.t. hryggigt

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku sem inndæling undir húð. Læknir gæti þó ákveðið aðra tíðni á skömmtun á Enbrel.

Skellupsoriasis

Venjulegur skammtur er 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Einnig getur verið að þér séu gefin 50 mg tvisvar í viku í allt að 12 vikur og síðan 25 mg tvisvar í viku eða 50 mg einu sinni í viku.

Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú átt að nota Enbrel og hvort þörf er á endurmeðhöndlun byggt á svörum þinni. Ef Enbrel hefur ekki haft neina virkni hjá þér eftir 12 vikna meðferð, getur verið að læknirinn hætti meðhöndlun með þessu lyfi.

Notkun handa börnum og unglíngum

Hentug skammtastærð og tíðni skammta fyrir barnið eða unglínginn er háð líkamsþyngd og sjúkdómnum. Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið og ávísa viðeigandi styrk af Enbrel (10 mg, 25 mg eða 50 mg).

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með fjölliðagigt eða margliðagigt frá 2 ára aldri eða festumeinstengda liðagigt eða sóragigt frá 12 ára aldri er 0,4 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 25 mg) tvisvar í viku, eða 0,8 mg af Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) einu sinni í viku.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga með psoriasis frá 6 ára aldri er 0,8 mg Enbrel á hvert kg líkamsþyngdar (að hámarki 50 mg) og á að gefa einu sinni í viku. Hafi Enbrel engin áhrif á ástand barnsins eftir 12 vikur gæti læknirinn ráðlagt þér að hætta notkun lyfsins.

Læknirinn mun gefa þér ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að undirbúa og mæla réttan skammt.

Aðferð við lyfjagjöf

Enbrel er gefið með því að sprauta því undir húð.

Enbrel má nota hvort sem er með eða án matar eða drykkjar.

Ítarlegar upplýsingar um hvernig á að sprauta Enbrel eru gefnar í „Notkunarleiðbeiningar“. Ekki skal blanda Enbrel lausninni við önnur lyf.

Til að hjálpa þér að muna getur verið hjálplegt að skrifa í dagbók hvaða vikudaga á að nota Enbrel.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar meira af Enbrel en þú ættir (annaðhvort með því að sprauta of miklu í eitt skipti eða nota það of oft) skalt þú tala strax við lækni eða lyfjafræðing. Taktu alltaf með þér ytri umbúðir lyfsins, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Enbrel

Ef þú gleymir skammti, skaltu sprauta honum um leið og þú manst eftir því nema næsti skammtur sé áætlaður daginn eftir, en þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Haltu síðan áfram að nota lyfið á venjulegum dögum. Ef þú manst ekki eftir skammtinum fyrir en komið er að næsta skammti, ekki tvöfalda skammt (tveir skammtar sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að nota Enbrel

Einkenni geta komið aftur ef meðferð er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmi

Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fyrir, ekki nota meira Enbrel. Segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðamóttöku.

- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Þroti í andliti, hálsi, höndum eða fótum
- Taugaóstyrkur eða kvíði, sláttartilfinning, skyndilegur roði í húð og/eða hitatilfinning
- Alvarleg útbrot, kláði eða ofsakláði (upphækkaðir blettir þar sem húðin er rauð eða fül og oft kláði)

Alvarleg ofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf. Samt sem áður geta ofannefnd einkenni bent til ofnæmisviðbragða við Enbrel, svo þú skalt leita strax læknishjálpar.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú tekur eftir einhverju eftirfarandi, getur þú eða barnið þurft á bráðri læknishjálp að halda:

- Merki um **alvarlega sýkingu**, eins og hár hiti, sem fylgt getur hósti, mæði, hrollur, máttleysi, eða heitt, rautt, viðkvæmt, sárt svæði á húð eða liðum.
- Merki um **truflun á blóðmynd**, eins og blæðingar, marblettir eða fölvi.
- Merki um **taugatruflanir**, eins og doði, náladofi, breytingar á sjón, augnverkur, eða máttleysi í hendi eða fæti.
- Merki um **hjartabilun** eða **versnun hjartabilunar**, eins og þreyta eða mæði við áreynslu, bólgur ökkla, tilfinning um fyllingu í hálsi eða kvið, mæði eða hósti að nóttu, blámi á næglum eða vörum.
- **Merki um krabbamein:** Krabbamein getur haft áhrif á alla líkamshluta, þ.m.t. húð og blóð, og hugsanleg merki um það munu fara eftir gerð þess og staðsetningu. Meðal þessara merkja eru þyngdartap, hiti, bólga (með eða án verkja), viðvarandi hósti og hnútar eða útvöxtur í húð.
- Merki um **sjálfsofnæmisviðbrögð** (þar sem sjálfsmótefni myndast og geta skaðað eðlilega líkamsvefi) svo sem verkur, kláði, máttleysi og truflanir á öndun, hugsun, skynjun og sjón.
- Merki um rauða úlfa (lupus) eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum, svo sem þyngdarbreytingar, viðvarandi útbrot, hiti, lið- eða vöðvaverkir eða þreyta.
- Merki um **bólgu í æðum** svo sem verkur, hiti, roði eða hiti í húð, eða kláði.

Þetta eru mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar aukaverkanir, en eru alvarlegt ástand (sumar geta í einstökum tilvikum valdið dauða). Ef þessi einkenni koma fram, segðu læknum strax frá því, eða farðu á næstu bráðavakt.

Meðal þekktra aukaverkana Enbrel eru eftirtaldar, þær algengustu eru taldar fyrst:

- **Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Sýkingar (þar með talið kvef, skútabólga, berkjubólga, þvagfærasýkingar og sýkingar í húð); sýkingar á stungustað (þar með talið blæðing, marblettir, roði, kláði, verkur og bólga) (koma sjaldnar fyrir eftir fyrsta mánuð meðferðar; sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð á stungustað sem hefur nýlega verið notaður); og höfuðverkur.
- **Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
Ofnæmisviðbrögð, hiti, útbrot, kláði, mótefni sem beinast gegn eðlilegum vef (sjálfsmótefnamyndun).
- **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):
Alvarlegar sýkingar (þar með talin lungnabólga, djúpar húðsýkingar, liðsýkingar, blóðsýkingar og sýkingar á mismunandi stöðum); versnun hjartabilunar; fækkun rauðra blóðkorna, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun daufkyrninga (ein tegund hvítra blóðkorna); fækkun blóðflagna; krabbamein í húð (sem ekki er sortuæxli); staðbundin húðbólga (ofsabjúgur); ofsakláði (hækkaðir rauðir eða föllir blettir á húð sem oft valda kláða); augnbólga, psoriasis (nýtt eða versnandi); bólga í æðum sem hefur áhrif á mörg líffæri; hækkuð lifrarendím (hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðni hækkaðra lifrarendíma algeng); krampar eða verkir í kviðarholi, niðurgangur, þyngdartap eða blóð í hægðum (merki um þarmasjúkdóm).
- **Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):
Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar með taldar alvarlegar staðbundnar bólgur í húð og öngljóð); eitilæxli (ein gerð blóðkrabbameins); hvítblæði (krabbamein sem hefur áhrif á blóð og beinmerg); sortuæxli (ein gerð húðkrabbameins), sambland af fækkun á blóðflögum, rauðum og hvítum blóðkornum (blóðfrumnafeð); truflanir í taugakerfi (með alvarlegum vöðvaslappleika og einkennum sem líkjast MS-sjúkdómi eða bólgu í augntaugum (sjóntaugarþroti) eða þverrosmænuþólgu (sérstök gerð bólgu í mænu)); berklar; hjartabilun sem ekki var til staðar áður; krampar; rauðir úlfar eða heilkenni rauðra úlfa (einkenni geta meðal annars verið viðvarandi útbrot, hiti, liðverkir og þreyta); útbrot á húð sem geta leitt til alvarlegrar blöðrumyndunar og flögnun húðarinnar; húðskæningsviðbrögð (rauð-purpuralituð húðútbrot

með kláða og/eða grá-hvítar þráðlaga línur í slímhimnum); bólga í lifur fyrir tilstilli eigin ónæmiskerfis (sjálfsonæmislifrabólga; hjá sjúklingum sem fá einnig meðferð með metótrexati er tíðnin sjaldgæf), ónæmiskvilli sem getur haft áhrif á lungu, húð og eitla (sarklíki); bólga eða bandvefsmýndun í lungum (hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með metótrexati er tíðni bólgu eða bandvefsmýndunar í lungum sjaldgæf); skemmdir á örsmáum síum í nýrunum sem leiða til lélegrar nýrnastarfsemi (nýrnahnoðrabólga).

- **Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Beinmergur getur ekki myndað nauðsynlegar blóðfrumur.
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum): Þjálkakrabbamein (ein gerð húðkrabbameins); Kaposi-sarkmei (mjög sjaldgæft krabbamein tengt sýkingu af völdum manna-herpesveiru 8. Kaposi-sarkmei kemur oftast fram sem fjólbláar húðskemmdir); ofvirkjun hvítra blóðfrumna sem tengd er bólgu (stórátfrumuvirkjunarheilkenni), endurvakning lifrabólgu B (sýking í lifur), versnun á einkennum sjúkdóms sem kallast húð- og vöðvabólga (vöðvabólga og þróttleysi ásamt húðútbrotum).

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Gerð og tíðni aukaverkana hjá börnum og unglingum eru svipuð því sem lýst er hér að ofan.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enbrel

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og límmiðanum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið rörlykjuna fyrir skammtara í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir að rörlykja fyrir skammtara hefur verið tekin úr kælinum, bíðið í um það bil 15–30 mínútur til að leyfa Enbrel lausninni í rörlykjunni fyrir skammtara að ná stofuhita. Hitið ekki upp á neinn annan hátt. Eftir það er mælt með að nota lyfið strax.

Hægt að geyma rörlykjur fyrir skammtara við stofuhita (allt að 25°C) í samfelldan tíma allt að 4 vikur; eftir það á ekki að setja þær aftur í kæli. Farga á Enbrel ef það er ekki notað innan fjögurra vikna eftir að það er tekið úr kæli. Mælt er með því að skrá dagsetninguna sem Enbrel rörlykjan fyrir skammtara er tekin úr kæli og dagsetninguna sem á að farga Enbrel (ekki seinna en 4 vikum eftir að hún er tekin úr kæli).

Skoðið lausnina í rörlykjunni fyrir skammtara með því að horfa í gegnum skoðunargluggann. Hún á að vera tær eða örlítið mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún og hún kann að innihalda litlar hvítar eða hálfagnsæjar próteinagnir. Þannig er eðlilegt útlit Enbrel. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða skýjuð eða ef aðrar agnir en þær sem hér er lýst eru til staðar. Leitaðu til lyfjafræðings ef þú hefur áhyggjur af útliti lausnarinnar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enbrel inniheldur

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Virka innihaldsefnið er etanercept. Hver rörlykja fyrir skammtara inniheldur 1,0 ml af lausn, með 50 mg etanercept.

Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, natríum klóríð, L-arginín hýdróklóríð, natríum fosfat einbasískt tvíhýdrat og natríum fosfat tvíbasískt tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enbrel og pakkningastærðir

Enbrel er afgreitt sem stungulyf, lausn tilbúin til notkunar í rörlykju fyrir skammtara. Nota á rörlykjuna fyrir skammtara með SMARTCLIC tæki. Tækið er selt sér. Lausnin er tær til mjólkurlituð, litlaus til ljósgul eða ljósbrún.

Enbrel 50 mg stungulyf, lausn í rörlykju fyrir skammtara

Öskjur innihalda 2, 4 eða 12 rörlykjur fyrir skammtara með 4, 8 eða 24 sprittklútum. Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar www.serlyfjaskra.is.

Notkunarleiðbeiningar

Enbrel

(etanercept)

50 mg / 1 ml

Eingöngu til notkunar undir húð

Mikilvægar upplýsingar

- Geymdu þessar notkunarleiðbeiningar, þær sýna skref fyrir skref hvernig á að undirbúa og gefa inndælingu.
- Notaðu Enbrel eingöngu þegar þú hefur lesið og skilið þessar leiðbeiningar um notkun.
- Notaðu Enbrel eingöngu þegar þú hefur fengið til þess þjálfum frá heilbrigðisstarfsmanni.
- Rörlykjan fyrir skammtara inniheldur stakan skammt af Enbrel og má eingöngu nota með SMARTCLIC tækinu.
- Í þessum notkunarleiðbeiningum verður rörlykjan fyrir skammtara nefnd „rörlykja“ og SMARTCLIC tækið nefnt „tæki“.
- Ef þetta er í fyrsta sinn sem þú notar tækið skaltu vera viss um að fylgja leiðbeiningum um uppsetningu sem er að finna í sérstakri notendahandbók. Þú getur ekki notað tækið fyrr en uppsetningu þess er lokið.
- **Ekki má** reyna að nota rörlykjurnar með neinu öðru tæki.
- **Ekki má** deila rörlykjum eða tækinu með öðrum.
- **Ekki má** má hrista rörlykjur eða tæki sem inniheldur rörlykju.
- **Ekki má** nota rörlykju aftur ef nálarhettan hefur verið tekin af.
- Forðast skal að hella vökva á rörlykjur eða tækið. Aldrei skal setja rörlykjur eða tækið í vatn.
- Sjá sérstaka notendahandbók til að fara í valmyndir, notkun á æfingarörlykju, frekari leiðbeiningar og hvernig leysa skuli villuboð.

Geymsla

- Geymið rörlykjurnar í kæli við 2 °C til 8 °C. **Ekki má** frysta rörlykjurnar. **Ekki má** geyma rörlykjurnar í tækinu.
- Geymið rörlykjurnar í upprunalegum umbúðum þar til þær eru notaðar til varnar gegn beinu sólarljósi.
- Geyma má rörlykjurnar við stofuhita allt að 25 °C í allt að 4 vikur. **Ekki má** setja þær aftur í kæli þegar þær hafa náð stofuhita.
- Geymið rörlykjurnar og tækið þar sem börn og unglingar hvorki ná til né sjá.
- Sjá notendahandbók með tækinu um hvernig geyma skuli og hreinsa tækið.

Það sem þarf

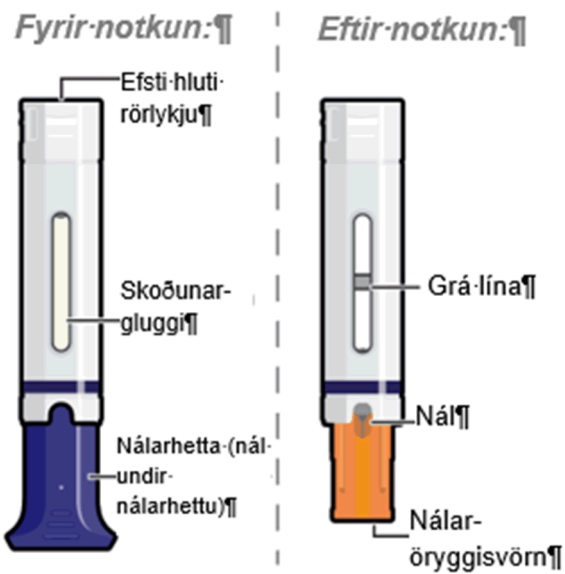
- **Taktu saman** eftirfarandi og settu á hreinan og sléttan flöt:
 - Enbrel öskju sem inniheldur rörlykjur
 - SMARTCLIC tækið
 - sprittklúta
 - hreina bómullarhnoðra eða grisjur (fylgja ekki)
 - hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti (fylgir ekki).
- **Má ekki** nota ef askjan hefur dottið eða hún er skemmd.
Athugaðu: Ef þú hefur ekki allt sem þarf skaltu spyrja heilbrigðisstarfsmann.

Tækið:

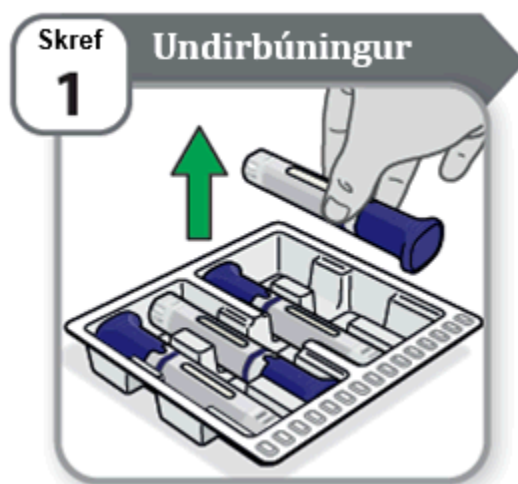
Sjá nánari upplýsingar í notendahandbók



Rörlýkjan:



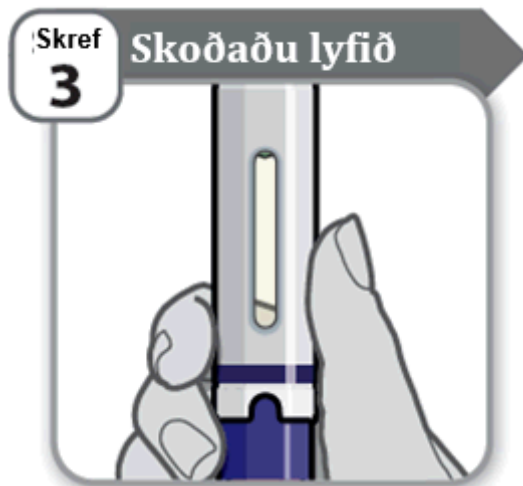
Undirbúningskref



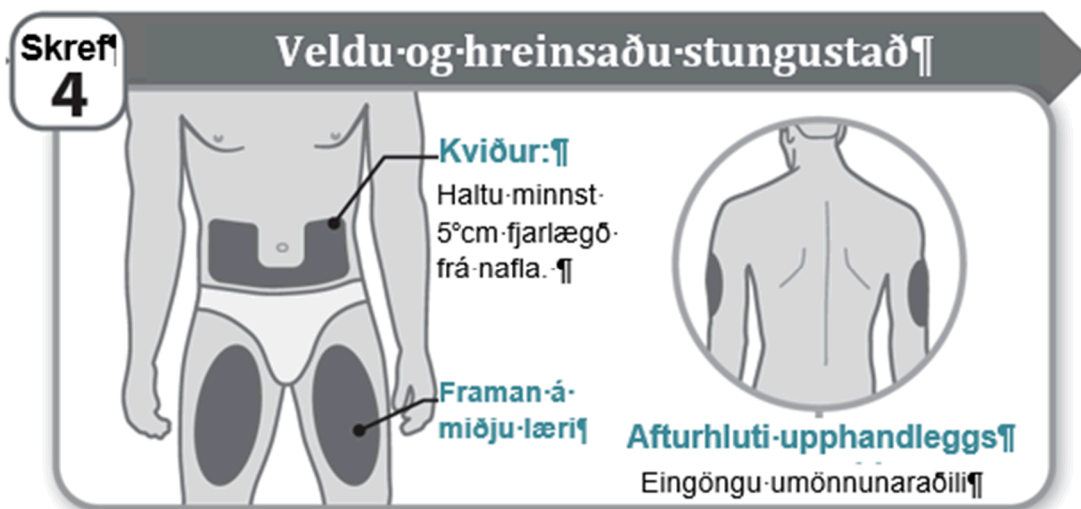
- **Taktu** 1 rörlykju úr bakkanum í öskjunni.
- **Settu** öskjuna og bakkann með ónotuðum rörlykjum aftur í kælinn.
- **Þvoðu** þér um hendurnar og þurrkaðu þær.
- Til að inndælingin verði þægilegri skaltu láta rörlykjuna standa við stofuhita í um það bil **15 - 30 mínútur** fjarri beinu sólarljósi.
Ekki má nota neinar aðrar aðferðir til að verma rörlykjuna.



- **Athugaðu** fyrningardagsetninguna og lyfjaskammtinn sem eru prentuð á merkimiðann. **Ekki má** nota lyfið ef fyrningardagsetningin er liðin eða þetta er ekki lyfjaskammturinn sem þér hefur verið ávísaður.
- **Athugaðu** rörlykjuna, **ekki má** nota hana ef:
 - o hún hefur dottið, jafnvel þótt hún virðist ekki skemmd
 - o hún er skemmd
 - o nálarhettan er laus
 - o hún hefur frosið eða verið í hita
 - o hún hefur verið við stofuhita lengur en í 4 vikur
 - o hún hefur verið sett aftur í kæli eftir að hafa náð stofuhita
- **Ekki má** taka nálarhettuna af fyrir leiðbeiningarnar segja til um það.



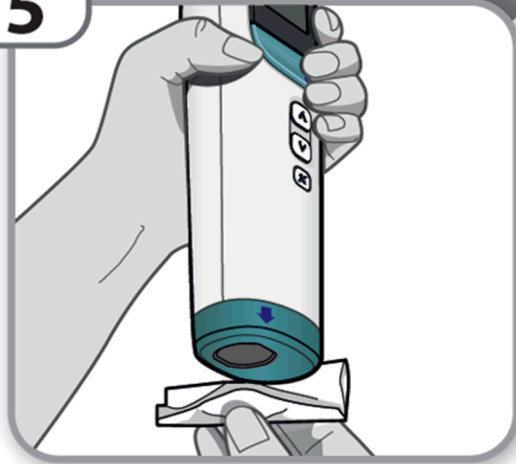
- **Skoðaðu** lyfið í gegnum skoðunargluggann, það á að vera tært eða örlítið mjólkurlitað, litlaust til ljósgult eða ljósbrúnt og kann að innihalda litlar hvítar eða hálf gagnsæjar próteinagnir, það er eðlilegt.
- **Ekki má** nota lyfið ef það er upplitað eða skýjað eða ef aðrar agnir en þær sem lýst er hér ofar eru til staðar.
- **Ekki má** hrista rörlykjuna.
Athugaðu: Ef þú hefur spurningar um lyfið skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.



- **Veldu alltaf** svæði á kvið, framan á miðju læri eða utanverðum upphandlegg (eingöngu umönnunaraðili).
- **Veldu** stungustað sem er að minnsta kosti 3 cm frá síðasta stungustað og að minnsta kosti 5 cm fjarlægð frá nafla.
- **Ekki má** sprauta í svæði þar sem eru bein eða þar sem húðin er opin, marin, rauð, aum eða hörð. Forðast á að sprauta í svæði með örum eða sliti.
- **Ekki má** sprauta í gegnum fötin.
Athugaðu: Ef þú ert með psoriasis, **má ekki** sprauta beint í upphleypt, þykk, rauð eða hreistruð húðsvæði eða skemmdir í húð.
- **Hreinsaðu** stungustaðinn með sprittklútnum sem fylgir og **láttu hann þorna**.

Skref
5

Hreinsaðu inndælingarendann

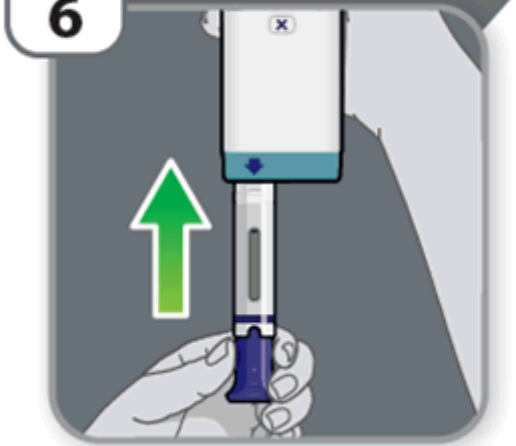


- **Hreinsaðu** inndælingarenda tækisins með öðrum sprittklút sem fylgir.
- **Leyfðu** inndælingarendanum að þorna áður en þú sprautar lyfinu.

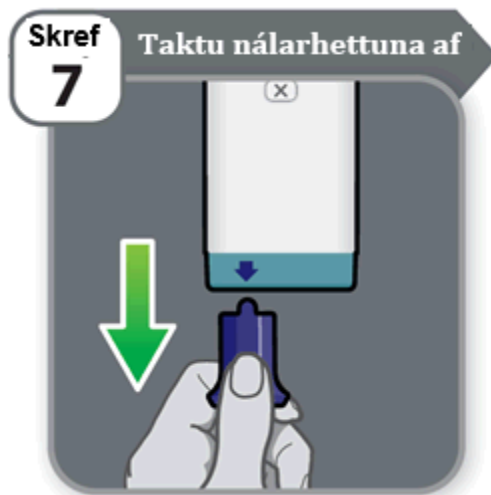
Skref við að sprauta lyfinu

Skref
6

Kveiktu á tækinu




- **Ýttu** rörlykjunni ákveðið og **beint** upp í opið fyrir rörlykju án þess að snúa henni þar til hún kemst ekki lengra. Það kviknar á tækinu þegar rörlykjan er sett rétt í.
- **Aðgættu** að glugginn sýni 50 mg og að fyrningardagsetningin sé ekki liðin.
Athugaðu: Það slokknar á tækinu eftir 90 sekúndur ef ekkert er gert. Ýttu á og haltu inndælingarhnappnum niðri til að kveikja aftur á tækinu.



- **Taktu** nálarhettuna af með því að toga hana fast niður.
- **Fargaðu** nálarhettunni í hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti.
- **Sprautaðu** lyfinu eins fljótt og hægt er eftir að nálarhetta hefur verið tekin af.
- **Ekki má** setja nálarhettuna aftur á.

Varúð: Ekki má stinga fingrum inn í tækið eftir að nálarhettan hefur verið tekin af til að forðast nálarstungu.

Athugaðu: Til að hætta við inndælinguna og taka rörlykjuna úr skaltu ýta á hnappinn Hætta við / Losa  í 1 sekúndu.

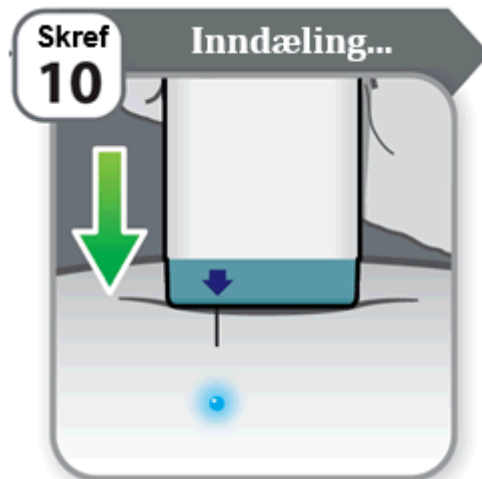


- **Staðsettu** tækið þannig að **bláa örin** vísi í 90 gráðu horn á stungustaðinn.
- **Gættu þess að** þú getir séð gluggann á tækinu.
- **Ekki má** klípa í húðina við stungustaðinn.

Varúð: Ef þú missir tækið með rörlykju í skaltu losa rörlykjuna og farga henni. Sjá leyst úr villuboðum í notendahandbókinni með tækinu.



- **Prýstu á og haltu niðri** inndælingarhnappnum til að hefja inndælinguna þegar leiðbeiningar um það birtast í glugganum.
Athugaðu: Þú getur sleppt inndælingarhnappnum þegar inndælingin er hafin.



- **Haltu** tækinu við húðina og bíddu á meðan lyfinu er dælt inn.
- **Fylgstu með** glugganum á tækinu.
- **Ekki má** færa, halla eða fjarlægja tækið af húðinni fyrr en leiðbeiningar um það birtast í glugganum.
Athugaðu: Ef þú fjarlægir tækið áður en þú færð boð um það, **máttu ekki** setja það aftur á stungustaðinn eða sprauta öðrum skammti. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar.



- **Lyftu og haltu** tækinu frá húðinni. Tækið birtir að inndælingunni er lokið.
- **Bíddu.** Rörlykjan losnar að hluta úr neðri hluta tækisins. Það getur tekið allt að 10 sekúndur. **Ekki má** hylja neðri hluta tækisins á þessum tímapunkti. **Ekki má** stinga fingrum inn í tækið vegna þess að nálin er óvarin á þessum tímapunkti.
- Ef þú tekur eftir blóðdropa skaltu þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn þar til blæðingin stöðvast. **Ekki má** nudda.



- **Togaðu** rörlykjuna beint út þegar tækið hefur losað hana að hluta.
- **Athugaðu** að ekkert lyf sé eftir í rörlykjunni þar sem grá lína sést í skoðunarglugganum. Ef ekki, getur verið að þú hafir ekki fengið allan skammtinn. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmann til að fá leiðbeiningar.
- **Ekki má** nota rörlykju aftur eða setja hana aftur í tækið.
- **Fargaðu** notuðu rörlykjunni strax í hentugt ílát fyrir oddhvassa hluti eins og heilbrigðisstarfsmaður eða lyfjafræðingur hefur sagt til um og í samræmi við reglur um heilbrigði og öryggi á hverjum stað.

--Notkunarleiðbeiningum lokið--