



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enbrel 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 10 mg di etanercept. Dopo la ricostituzione, la soluzione contiene 10 mg/ml di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimerica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH₂ e CH₃ ma non la regione CH₁ dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton.

L'attività specifica di etanercept è di 1,7 x 10⁶ unità/mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per iniezione).

La polvere è bianca. Il solvente è un liquido limpido, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotrexato. Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale. Enbrel non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Enbrel devono essere provvisti della Scheda per il paziente.

Posologia

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

La presentazione da 10 mg è per i pazienti pediatrici cui sia stata prescritta una dose da 10 mg o minore. Ogni flaconcino di Enbrel da 10 mg deve essere usato in un'unica occasione per un solo paziente e l'eventuale soluzione nel flaconcino non utilizzata deve essere gettata via. Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose) o 0,8

mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana, somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra i 2 e i 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indica che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Enbrel, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale Enbrel non è adatto ai bambini di età inferiore ai 6 anni per l'indicazione psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

Enbrel è somministrato per iniezione sottocutanea Enbrel polvere per soluzione deve essere ricostituita in 1 ml di solvente prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di Enbrel".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Enbrel non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero del lotto del prodotto somministrato devono essere registrati (o indicati) nella cartella clinica del paziente.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Enbrel, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Sono state riportate, con l'uso di Enbrel, infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in alcuni casi morte.

Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (es. esposizione a micosi endemiche). I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Enbrel devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Enbrel deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Enbrel in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati casi di tubercolosi attiva incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Enbrel, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti in tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Enbrel non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Enbrel e secondo le norme locali. In questa situazione il

rapporto rischio/beneficio con il trattamento di Enbrel deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre) compaiono durante o dopo il trattamento con Enbrel.

Riattivazione dell'epatite B

È stata riportata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come Enbrel. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare la terapia con Enbrel. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda il consulto con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Enbrel a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento.

Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano infezione da HBV, Enbrel deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato riportato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con Enbrel. Enbrel deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento contemporaneo con anakinra

La co-somministrazione di Enbrel ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo Enbrel. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Enbrel ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di Enbrel sono state comunemente riportate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; ci sono state reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione grave allergica o anafilattica, la terapia con Enbrel deve essere interrotta immediatamente ed iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso Enbrel, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel, non c'è stata nessuna prova di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline, o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con una esposizione significativa al virus della varicella, devono interrompere temporaneamente la terapia con Enbrel e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster. Non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di Enbrel in pazienti con immunosoppressione.

Disordini linfoproliferativi e tumori maligni

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post marketing è stata riportata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti riceventi un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati riportati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia < 18 anni), compreso Enbrel. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso un rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanoma (NMSC) sono stati riportati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso Enbrel. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con Enbrel sono stati riportati molto raramente nell'esperienza postmarketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con Enbrel rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, particolarmente nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Enbrel. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono Enbrel. In uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano Enbrel era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano Enbrel. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Enbrel può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati riportati in pazienti trattati con Enbrel. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Enbrel che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/ personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppasse segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (es. febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre stanno assumendo Enbrel, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Enbrel deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8). Inoltre sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con Enbrel in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia.

È raccomandata una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Enbrel a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o per quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppo di malattie demielinizzanti.

Terapia combinata

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti adulti con artrite reumatoide, la associazione di Enbrel e metotrexato non ha dato risultati inattesi relativi alla sicurezza ed inoltre il profilo di sicurezza di Enbrel, quando somministrato in associazione con metotrexato è risultato simile al profilo negli studi di Enbrel e metotrexato somministrati in monoterapia. Studi a lungo termine finalizzati alla terapia di associazione sono in corso.

Non è stata valutata la sicurezza a lungo termine di Enbrel in associazione con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di Enbrel in associazione con altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Basandosi sui dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con Enbrel. Ci sono stati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza di CHF, incluso CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare nota pre-esistente. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di Enbrel nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con Enbrel.

Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con Enbrel o placebo per epatite alcolica da moderata a grave, Enbrel non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con Enbrel era significativamente più elevato. Conseguentemente, Enbrel non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Enbrel in pazienti con epatite alcolica da moderata a grave.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con Enbrel in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, Enbrel non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con Enbrel rispetto al gruppo di controllo. Enbrel non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con Enbrel in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e gravi infezioni tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con Enbrel abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Malattia infiammatoria intestinale (*Inflammatory bowel disease*, IBD) e uveite nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (*Juvenile Idiopathic Arthritis*, JIA)

Sono stati segnalati casi di IBD e uveite nei pazienti affetti da JIA trattati con Enbrel (vedere paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento contemporaneo con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con Enbrel ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto a pazienti trattati separatamente o con Enbrel o con anakinra (dati storici). Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con Enbrel ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7 %) e di neutropenia rispetto a pazienti trattati con Enbrel (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di Enbrel ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento contemporaneo con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed Enbrel ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento contemporaneo con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto Enbrel, i pazienti nel gruppo trattato con l'associazione hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con Enbrel o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando Enbrel è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Enbrel.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (odds ratio corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (odds ratio [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro, natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Enbrel deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraverso la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con Enbrel durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Enbrel della madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

A seguito di somministrazione sottocutanea è stata riportata l'escrezione di etanercept nel latte umano. Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli.

Poiché le immunoglobuline, così come molti altri medicinali, possono essere secreti nel latte materno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Enbrel tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile
Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati in pazienti adulti (vedere sotto Effetti indesiderati negli adulti). Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile con età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelle comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi gravi riportati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezione di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa dai 4 ai 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato una infezione mentre ricevevano Enbrel durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi.

La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con Enbrel su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi.

Molti eventi avversi sono stati riportati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano Enbrel per 3 mesi in confronto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati riportati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Nell'esperienza post-marketing ci sono stati casi di malattia infiammatoria intestinale nei pazienti affetti da JIA trattati con Enbrel, incluso un numero molto limitato di casi con rechallenge positivo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48-settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi riportati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Popolazione adulta

Effetti indesiderati negli adulti

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni della vescica ed infezioni della pelle), reazioni allergiche, sviluppo di anticorpi, prurito e febbre.

Con Enbrel sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come Enbrel, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo nei confronti di infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con Enbrel.

Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente.

Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di Enbrel, incluso casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmunitario.

Queste reazioni includono le rare segnalazioni di casi di pancitopenia e le molto rare segnalazioni di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente, raramente e molto raramente con l'uso di Enbrel. Ci sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sulla esperienza derivata dagli studi clinici e sulle esperienze di post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rare ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune ≥ 1/10 | Comune ≥ 1/100, < 1/10 | Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100 | Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|--|---|--|--|------------------------------|---|
| Infezioni ed infestazioni | Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle)* | | Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezioni parassitarie)* | Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)* | | Riattivazione dell'epatite B, listeria |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | | | Tumori cutanei non melanoma* (vedere paragrafo 4.4) | Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia | | Carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie del sistema emolinfopietico | | | Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia | Pancitopenia * | Anemia aplastica* | Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)† |
| Disturbi del sistema immunitario | | Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi * | Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili) | Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi | | Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite |
| Patologie del sistema nervoso | | | | Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multi focale (vedere paragrafo 4.4), convulsioni | | |
| Patologie dell'occhio | | | Uveite, sclerite | | | |
| Patologie cardiache | | | Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4) | Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4) | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | Patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare)* | | |
| Patologie gastrointestinali | | | Malattia infiammatoria intestinale | | | |
| Patologie epato-biliari | | | Enzimi epatici elevati* | Epatite autoimmune* | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Prurito, eruzione cutanea | Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare), orticaria, rash psoriasiforme, | Sindrome di Steven-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi | Necrolisi tossica epidermica | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | | Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome lupus-simile | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)* | Piressia | | | | |

*vedere "Descrizione delle reazioni avverse selezionate", in basso. † Vedere sottoparagrafo "Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile" in alto.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disordini linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con Enbrel per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con Enbrel in associazione con metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo.

La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata.

Un totale di 2 tumori maligni sono stati riportati in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con Enbrel.

In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati riportati 6 tumori maligni in pazienti trattati con Enbrel.

In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con Enbrel in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati riportati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con Enbrel in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati riportati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (inclusi carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni nel sito di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con Enbrel hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni nel sito di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni nel sito di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni. La maggior parte delle reazioni nel sito di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto Enbrel non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi, o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo nel sito di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni nel sito di iniezione dei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento. Durante le prime 12 settimane di trattamento degli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con Enbrel ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati, non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Enbrel fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in

vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, osteomielite, otite peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con Enbrel da solo o con metotrexato da solo o con Enbrel in associazione con metotrexato il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque non può essere escluso che la associazione di Enbrel con metotrexato potrebbe essere associata ad un aumento del tasso di infezioni. Non ci sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con Enbrel e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a 24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendiciti, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi nei pazienti trattati con Enbrel. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite). Durante l'uso di Enbrel sono state riportate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con Enbrel in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (es. diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta alla loro artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Enbrel può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata. Sono state riportate infezioni opportunistiche in associazione con Enbrel incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zoster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto Enbrel. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza postmarketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente riportate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stato nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con Enbrel (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con Enbrel contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con Enbrel comparato a nessuno dei pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con Enbrel che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con Enbrel sullo sviluppo di malattie autoimmunitarie è sconosciuto. Raramente è stato segnalato, in alcuni pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione con una sindrome lupus-simile o reazioni cutanee compatibili da un punto di vista clinico e bioptico con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47% (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (inclusa polmonite e fibrosi polmonare) alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento contemporaneo con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con Enbrel più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad Enbrel da solo ed il 2% dei pazienti (3/139) hanno sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1.000/mm^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e

metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

Vedere sopra, Riassunto del profilo di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitante. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di Enbrel per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per Enbrel.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale α (TNF- α) codice ATC: L04AB01 Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche trovati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfofosina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfofosina esistono prevalentemente come omotrimeri con la loro attività biologica che dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico, conferisce una più lunga emivita plasmatica.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e della patologia cutanea nella psoriasi a placche, è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole aggiuntive a cascata (es. citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questa sezione sono presentati dati da tre studi sull'artrite idiopatica giovanile, uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche, quattro studi negli adulti con artrite reumatoide e quattro studi negli adulti con psoriasi a placche.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile. La sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 ed i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a grave, refrattari od intolleranti a metotrexato; i pazienti rimanevano sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroido e/o prednisone ($< 0,2$ mg/Kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti ricevevano 0,4 mg/Kg (massimo 25 mg per dose) di Enbrel per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, venivano randomizzati per continuare Enbrel o per ricevere il placebo per quattro mesi e valutati per la riesacerbazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento $\geq 30\%$ in almeno tre di sei e un peggioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, includendo la conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazione globale del medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento $\geq 30\%$ in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive. Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) manifestavano una risposta clinica ed entravano nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con Enbrel manifestavano la riacutizzazione della malattia, contro i 20 pazienti dei 26 (77%) ricevuti il placebo ($p=0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato ≥ 116 giorni per i pazienti che ricevevano Enbrel e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che mostravano una risposta clinica al 90° giorno e che entravano nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli che rimanevano con Enbrel continuavano a migliorare dal 3° mese fino 7°, mentre quelli che ricevevano il placebo, non miglioravano. In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere Enbrel per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi

gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine. In un altro studio a singolo braccio, in aperto, 60 pazienti con oligoartrite estesa (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con Enbrel alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato miglioramento clinico degli endpoint secondari quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA. Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con Enbrel in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare gli effetti dell'interruzione o della riduzione della dose raccomandata di Enbrel, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA. La sicurezza a lungo termine di Enbrel in monoterapia (n=103), di Enbrel con metotrexato (n=294) o del metotrexato in monoterapia (n=197) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni erano segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept erano di maggiore gravità.

Pazienti pediatrici con psoriasi a placche

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a grave (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica. I pazienti hanno ricevuto Enbrel 0,8 mg pro chilo (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con Enbrel rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

RISULTATI A 12 SETTIMANE NELLA PSORIASI PEDIATRICA A PLACCHE

| | Enbrel 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N = 106) | Placebo (N = 105) |
|----------------------------------|---|----------------------|
| PASI 75, n (%) | 60 (57%) ^a | 12 (11%) |
| PASI 50, n (%) | 79 (75%) ^a | 24 (23%) |
| sPGA "clear" or "minimal", n (%) | 56 (53%) ^a | 14 (13%) |

Abbreviazioni: sPGA-static Physician Global Assessment.

a. $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di Enbrel (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco. Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti re-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con Enbrel. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane. La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Enbrel 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con Enbrel è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

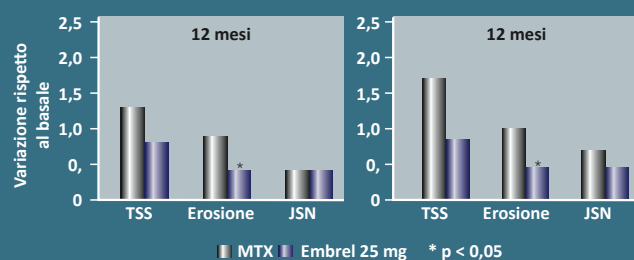
Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di Enbrel è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno, ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR). Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori in pazienti trattati con Enbrel a 3 ed a 6 mesi, che in pazienti trattati con placebo (ACR 20: Enbrel 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a tre e 6 mesi; ACR 50: Enbrel 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a tre e sei mesi; $p < 0,01$ Enbrel versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel hanno raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese ed al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto Enbrel, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Enbrel è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-dominii riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-dominii del HAQ sono migliorati nei pazienti trattati con Enbrel, confrontati con i controlli a

3 ed a 6 mesi. Dopo l'interruzione di Enbrel i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con Enbrel dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto Enbrel senza interruzione della terapia basandosi sui risultati degli studi in aperto. Sono stati osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti hanno ricevuto Enbrel senza interruzione. L'efficacia di Enbrel è stata confrontata con il metotrexato in un terzo studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, in 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da < 3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di Enbrel sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da 7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con Enbrel 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con Enbrel 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che hanno raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio. In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel Total Sharp Score (TSS) che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio ed a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di Enbrel ha avuto un effetto consistentemente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di Enbrel ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed Enbrel 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

PROGRESSIONE RADIOGRAFICA: CONFRONTO DI ENBREL VS METOTREXATO (MTX) IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE DELLA DURATA < 3 ANNI



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo Enbrel (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media 20 mg) e con la associazione di Enbrel e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state comparate in 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato. Pazienti nel gruppo terapeutico di Enbrel in associazione con metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 70 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ, sia a 24 che a 52 settimane significativamente più alta rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata). Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

RISULTATI SULL'EFFICACIA CLINICA A 12 MESI: CONFRONTO ENBREL VS METOTREXATO VS ENBREL IN ASSOCIAZIONE CON METOTREXATO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE DA UN PERIODO COMPRESO TRA I 6 MESI E I 20 ANNI

| End Point | Metotrexato (n = 228) | Enbrel (n = 223) | Enbrel + Metotrexato (n = 231) |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| ACR Risposte^a | | | |
| ACR 20 | 58,8% | 65,5% | 74,5% ^{†,φ} |
| ACR 50 | 36,4% | 43% | 63,2% ^{†,φ} |
| ACR 70 | 16,7% | 22% | 39,8% ^{†,φ} |
| DAS | | | |
| Punteggio basale ^b | 5,5 | 5,7 | 5,5 |
| Punteggio settimana 52 ^b | 3,0 | 3,0 | 2,3 ^{†,φ} |
| Rimissione ^c | 14% | 18% | 37% ^{†,φ} |
| HAQ | | | |
| Basale | 1,7 | 1,7 | 1,8 |
| Settimana 52 | 1,1 | 1,0 | 0,8 ^{†,φ} |

a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

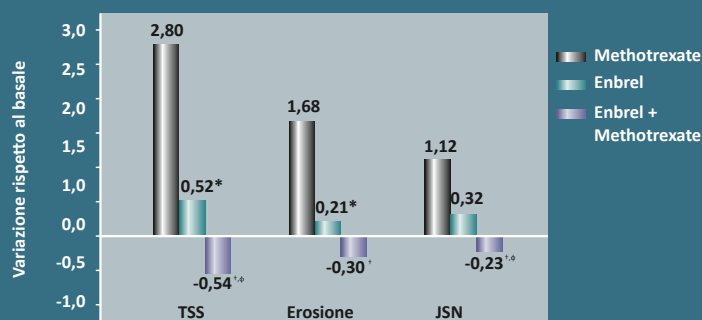
b: I valori per Disease Activity Score (DAS) sono le medie.

c: La remissione è definita come DAS $< 1,6$.

Valori di p nei confronti a coppie: $† = p < 0,05$ per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e $φ = p < 0,05$ per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con Enbrel rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre la associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedi figura sotto riportata)

PROGRESSIONE RADIOGRAFICA: CONFRONTO TRA ENBREL VS METOTREXATO VS ENBREL IN ASSOCIAZIONE CON METOTREXATO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE DA UN PERIODO COMPRESO TRA I 6 MESI E I 20 ANNI (RISULTATI A 12 MESI)



Valori di p nei confronti a coppie: * = p < 0,05 per il confronto di Enbrel vs metotrexato, † p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs metotrexato e ‡ p < 0,05 per il confronto di Enbrel + metotrexato vs Enbrel

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per Enbrel in associazione con metotrexato rispetto ad Enbrel in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per Enbrel in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia, sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che sono usciti dallo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS ≤ 0,5) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con Enbrel in associazione con metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo Enbrel e con solo metotrexato (62%, 50%, e 36%, rispettivamente; p < 0,05). La differenza fra il gruppo trattato con solo Enbrel e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa (p < 0,05). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente 78%, 70%, e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di Enbrel (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite Reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con Enbrel sono risultati comparabili all'8^a settimana, per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla 16^{ma} settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di Enbrel nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno ognuna delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di Enbrel nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a grave (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra Enbrel ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di Enbrel sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12^a settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età ≥ ai 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea ≥ 10%. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di Enbrel (n=57) o di placebo (n= 55) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di un Psoriasis Area and Severity Index (PASI) di almeno 10 allo screening. Enbrel è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di Enbrel sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con Enbrel in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti ed ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di Enbrel o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di Enbrel in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti ed ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di Enbrel

o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di Enbrel in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane. Nello studio 1, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30 %) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p < 0,0001). A 24 settimane, il 56 % dei pazienti del gruppo trattato con Enbrel ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5 % dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati qui di seguito.

RISPOSTE DEI PAZIENTI CON PSORIASI NEGLI STUDI 2, 3 E 4

| Risposta (%) | Studio 2 | | | | | | Studio 3 | | | Studio 4 | | |
|--|----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|------------------|------------------|---------------------------|----------|----|--|
| | Placebo n=166 set.12 | Enbrel | | Enbrel | | Placebo n=193 set.12 | Enbrel | | Placebo n=46 set.12 | Enbrel | | |
| | | 25 mg Bisett. | 50 mg Bisett. | 25 mg Bisett. | 50 mg Bisett. | | 50 mg Settim. | 50 mg Settim. | | | | |
| 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 , clear or almost clear | 5 | 34* | 39 | 49* | 55 | 4 | 39* | 57* | 4 | 39* | 64 | |

* p ≤ 0,0001 rispetto al placebo

a: Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere Enbrel 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. "Clear" o "Almost clear" definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto Enbrel, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute per le 24 settimane di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50 % alla settimana 24 interrompevano il trattamento.

Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per il verificarsi di eventi "rebound" (PASI ≥ 150% del basale) e per il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da "rebound" e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Ci sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con Enbrel nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all' inizio erano stati randomizzati a 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di Enbrel due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con Enbrel ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) (p < 0,0001). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare con il 71% dei pazienti che ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale Enbrel era somministrato senza interruzione, la risposta clinica era mantenuta e la sicurezza era comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rilevato al basale alcuna caratteristica della malattia che può assistere il clinico nel selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti Enbrel

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati tutti non-neutralizzanti e sono generalmente transitori. Non sembra esserci correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Durante gli studi clinici in soggetti trattati con dosi approvate di etanercept sino a 12 mesi, le quantità cumulative di anticorpi anti-etanercept erano approssimativamente del 6% nei soggetti con artrite reumatoide, 7,5% in soggetti con artrite psoriasica, 2% in soggetti con spondilite anchilosante, 7% in soggetti con psoriasi, 9,7 in soggetti con psoriasi pediatrica e 4,8% in soggetti con artrite idiopatica giovanile.

La proporzione di soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-etanercept negli studi più a lungo termine (fino a 3,5 anni) aumenta con il tempo, come previsto. Tuttavia, grazie alla loro natura transitoria, l'incidenza degli anticorpi rilevati ad ogni punto di valutazione è stata generalmente inferiore al 7% in soggetti con artrite reumatoide ed in soggetti con psoriasi.

In uno studio a lungo termine sulla psoriasi, nel quale i pazienti ricevevano 50 mg due volte a settimana per 96 settimane, l'incidenza degli anticorpi osservata ad ogni punto di valutazione è stata approssimativamente fino al 9%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con l'ELISA, sia il composto progenitore.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Sebbene ci sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con insufficienza renale acuta. La presenza di insufficienza renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Insufficienza epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con insufficienza epatica acuta. La presenza di insufficienza epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con Enbrel sulla artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg pro chilo di Enbrel, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche fu simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più giovani (4 anni di età), avevano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) in confronto con bambini più grandi (12 anni di età) ed adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età comprese tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg pro chilo di etanercept (fino ad una dose massima di 50mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo steady state variavano da 1,6 a 2,1 mcg/ml alle settimane 12, 24 e 48.

Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg pro chilo di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana). Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

Adulti

Assorbimento

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo steady-state siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$. Nei pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati C_{max} 2.4 mg/l vs 2.6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l vs 1.4 mg/l, e AUC parziale 297 mgh/l vs 316 mgh/l, rispettivamente per 50 mg di Enbrel 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di Enbrel due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in crossover su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml. In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUCs allo steady state di etanercept sono state $466 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$ e $474 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$, rispettivamente per Enbrel 50 mg una volta a settimana (N= 154) e 25 mg due volte a settimana (N = 148).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri.

Eliminazione

L'etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita, di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di Enbrel in pazienti affetti da artrite reumatoide e spondilite anchilosante, psoriasi a placche è simile.

Non c'è apparente differenza di farmacocinetica tra maschi e femmine.

Linearità

Non è stata formalmente valutata la proporzionalità della dose, ma non vi è apparente saturazione della clearance nell'ambito del range di dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Durante gli studi tossicologici condotti con Enbrel, non si è manifestata una tossicità dose-limite od organo bersaglio. Enbrel è risultato essere non-genotossico in una serie di studi *in vitro* ed *in vivo*.

A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con Enbrel studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Enbrel non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2.000 mg/Kg o di una singola dose endovenosa di 1.000 mg/Kg. Enbrel non ha provocato una tossicità dose-limite o organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/Kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere Mannitolo (E421), Saccarosio, Trometamolo

Solvente Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Da un punto di vista microbiologico il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. La stabilità chimico-fisica durante l'impiego, dopo ricostituzione, è stata dimostrata per 6 ore a temperatura non superiore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2°C e 8°C). Non congelare.

Enbrel può essere conservato a temperature fino ad un massimo di 25°C per un singolo periodo di tempo fino a quattro settimane; dopo questo periodo non deve essere posto di nuovo in frigorifero. Enbrel deve essere gettato se non viene usato entro le quattro settimane in cui è stato tenuto fuori dal frigorifero.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro trasparente (4 ml, vetro di tipo I) con tappi in gomma, sigilli in alluminio e cappucci in plastica rimovibili.

Enbrel è fornito in siringhe preimpilate che contengono acqua per preparazioni iniettabili. Le siringhe sono di vetro-composto di tipo I.

Le confezioni contengono 4 flaconcini di Enbrel, 4 siringhe preimpilate di acqua per preparazioni iniettabili, 4 aghi, 4 adattatori per flaconcino e 8 tamponi imbevuti di alcol.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Enbrel viene ricostituito in 1 ml di acqua per preparazioni iniettabili prima dell'uso e somministrato per via sottocutanea. La soluzione deve essere trasparente e da priva di colore a giallo pallido o marrone pallido senza grumi, flocculati o particelle. Alcune bolle bianche possono rimanere nel flaconcino – ciò è normale. Enbrel non deve essere utilizzato se tutta la polvere nel flaconcino non si discioglie entro 10 minuti dalla ricostituzione. In tal caso ripetere l'operazione con un altro flaconcino.

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione del flaconcino di Enbrel ricostituito sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per la preparazione e somministrazione di un'iniezione di Enbrel".

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgio

8. NUMER(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (I)ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/126/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 Febbraio 2000

Data dell'ultimo rinnovo: 03 Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11 giugno 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico.

4 flaconcini, 4 siringhe preimpilate di acqua per preparazioni iniettabili, 4 aghi, 4 adattatori per flaconcino e 8 tamponi imbevuti di alcol. AIC 034675215/E Classe H-RRL

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica su prescrizione del centro ospedaliero, del reumatologo, del dermatologo o dell'internista.

Prezzo al pubblico: Euro 304,01



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Enbrel 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico



Cod. 20EN789