

הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

תאריך: 12.10.2011

שם תכשיר באנגלית: Enbrel

מספר רישום: 06 30000 11912

שם בעל הרישום: ניאופרם בע"מ

השינויים בעלון מסומנים ברקע צהוב

עלון לצרכן

פרטים על השינויים המבוקשים		
טקסט נוכחי	טקסט חדש	פרק בעלון
<p>אין להתחיל טיפול באנברל בחולה עם זיהום פעיל, כרוני או מקומי.</p>	<p>בחולה עם זיהום פעיל, כרוני או מקומי.</p>	<p>מתי אין להשתמש בתכשיר</p>
<p>אם הינך או ילדך סובלת/מזיהום, כולל זיהום מקומי הנמשך זמן רב (לדוגמא כיב ברגל), מבעיות בתפקוד הלב (אי ספיקת לב גדשתית), מליקוי בתפקוד מערכת העצבים, מלקות בהרכב הדם, היסטוריה של התמכרות לאלכוהול, היסטוריה של זיהומים חוזרים ונשנים, סוכרת או מצבים אחרים המעלים את הסיכון לזיהום, הפטיטיס C, הפטיטיס אלכוהולית, טרשת נפוצה, דלקת בעצבי העין, דלקת בחוט השדרה, ממאירות (לדוגמה לימפומה).</p> <p>אם הינך או ילדך סובלת/ או סבלת משחפת או אם היית במגע עם אדם שסובלת/ משחפת.</p> <p>אם הינך או ילדך עומד לקבל חיסון כלשהו (כגון פוליו במתן דרך הפה).</p> <p>אם את/ה או ילדך חולה בדלקת כלי דם מסוג וגנר (Wegener's granulomatosis).</p>	<p>אם הינך או ילדך סובלת/מזיהום, כולל זיהום מקומי הנמשך זמן רב (לדוגמא כיב ברגל), מבעיות בתפקוד הלב (אי ספיקת לב גדשתית), מליקוי בתפקוד מערכת העצבים, לקות בהרכב הדם, היסטוריה של זיהומים חוזרים ונשנים, סכרת או מצבים אחרים המעלים את הסיכון לזיהום, הפטיטיס C, הפטיטיס אלכוהולית, טרשת נפוצה, דלקת בעצבי העיניים.</p> <p>אם הינך או ילדך סובלת/ או סבלת משחפת או אם היית במגע עם מישהו/י שסובלת/ משחפת.</p> <p>אם הינך או ילדך עומדים לקבל חיסון כלשהו (כגון פוליו במתן דרך הפה).</p> <p>אם את/ה או ילדך חולה בדלקת כלי דם מסוג וגנר (Wegener's granulomatosis).</p>	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:</p>
<p>לא מומלץ להיכנס להריון בתקופת הטיפול באנברל לכן, יש להשתמש באמצעי מניעה בתקופת הטיפול באנברל ובמשך שלושה שבועות לאחר סיום הטיפול במקרה ונכנסת להריון, יש להיוועץ ברופא</p>	<p>לפני תחילת הטיפול באנברל יתכן והרופא יבצע בדיקה להמצאות הפטיטיס B.</p> <p>יתכן והרופא ירצה לעקוב אחר הטיפול באנברל במקרים הבאים: החמרה בזיהום מסוג הפטיטיס C, אם את/ה או ילדך מפתח זיהום חדש או עומדת לעבור ניתוח.</p> <p>דווחי לרופא מיד אם יופיעו סימנים של שחפת (כגון שיעול לאורך זמן, ירידה במשקל, חוסר מרץ, חום מתון) או זיהום אחר בזמן או לאחר הטיפול באנברל, כולל זיהום פטרייתי חודר.</p> <p>דווחי לרופא אם את/ה או ילדך נחשפת לאבעבועות רוח בזמן השימוש באנברל.</p> <p>יתכן והרופא יחליט על המשך מעקב אצלך או אצל ילדך לאחר סיום הטיפול באנברל.</p> <p>הכיסוי של המחט עשוי מחומר שנקרא לטקס (גומי טבעי יבש). פנה/י לרופא לפני השימוש באנברל אם ידועה למשתמש/ת או לאדם שמזריק את התרופה שמזריק את התרופה רגישות יתר (אלרגיה) ללטקס.</p> <p>אם הינך רגישה/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p> <p>אנברל עשוי להעלות את הסיכון ללקות בסרטן.</p> <p>דווחו מספר מקרים בהם חולים הנוטלים אנברל</p>	<p>אזהרות</p>

<p>פיתחו סוגים שונים של סרטן העור. לכן, יש להיות במעקב צמוד של הרופא המטפל ולבצע בדיקות עור תקופתיות. במקרה והינך מבחין בשינוי במראה עורך או בעור ילדך יש לפנות מיד לרופא המטפל. מטופלים אשר פיתחו זיהום חדש במשך הטיפול בתכשיר זקוקים למעקב צמוד של הרופא המטפל.</p> <p>במידה והינך או ילדך חולה בסוכרת יש להתייעץ עם הרופא לגבי התאמת מינוני התרופות להורדת סוכר בתקופת הטיפול באנברל.</p> <p>דווחו מספר מקרים של דלקת מעי דלקתית בילדים החולים בדלקת מפרקים ונוטלים אנברל, לכן במידה וילדך סובל/ת מעוויתות בבטן, כאבי בטן, שלשול, ירידה במשקל או צואה דמית, יש לפנות לרופא מיד.</p>	<p>דווחו מספר מקרים בהם חולים הנוטלים אנברל פיתחו סוגים שונים של סרטן העור. לכן, במקרה בו חל שינוי במראה עורך או בעור ילדך יש לפנות מיד לרופא המטפל. מטופלים אשר פיתחו זיהום חדש במשך הטיפול בתכשיר זקוקים למעקב צמוד של הרופא המטפל.</p>	
<p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת (בין אם זו תרופת מרשם ובין אם לא), עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות במיוחד לגבי תרופות להורדת סוכר, סולפהסלאזין, אבאטאספט ואנאקינרה.</p> <p>אין להשתמש בזמן הטיפול באנברל בתכשירים המכילים את החומרים הפעילים אנאקינרה או אבאטאספט.</p> <p>כמו כן אין להתחסן בעת השימוש באנברל במחקרים קליניים לא נצפו תגובות בין-תרופתיות בעת נטילה בו-זמנית של אנברל עם גלוקוקורטיקואידים, סליצילאטים (למעט סולפהסלאזין), תכשירים נוגדי דלקת שאינם סטרואידים, משככי כאבים ומטורקסאט.</p>	<p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת (בין אם זו תרופת מרשם ובין אם לא), עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במחקרים קליניים לא נצפו תגובות בין-תרופתיות בעת נטילה בו-זמנית של אנברל עם גלוקוקורטיקואידים, סליצילאטים (למעט סולפהסלאזין), תכשירים נוגדי דלקת שאינם סטרואידים, משככי כאבים ומטורקסאט. אין להשתמש בזמן הטיפול באנברל בתכשירים המכילים את החומרים הפעילים אנאקינרה או אבאטאספט.</p> <p>כמו כן אין להתחסן בעת השימוש באנברל.</p>	<p>תגובות בין תרופתיות</p>
<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי. תופעות לוואי שכיחות: חום, גרד, זיהומים (כולל התקררות, סינוסיטיס, ברונכיטיס, זיהומים במערכת השתן, זיהומים בעור), תגובות אלרגיות, נוגדנים המכוונים נגד רקמות תקינות: פנה/י לרופא מיד. תגובות באתר ההזרקה (כולל דימום, אודם, גרד, כאב, או נפיחות). תופעות אלו שכיחות בדרך כלל בתחילת השימוש, אך לרוב שכיחותן יורדת לאחר כחודש. מספר מטופלים פיתחו אלרגיה באתר ההזרקה לאחר הזרקה במקום שבו הזריקו בעבר. תופעות לוואי לא שכיחות: דלקות עיניים.</p>	<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי. תופעות לוואי שכיחות: חום, גרד, זיהומים (כולל התקררות, סינוסיטיס, ברונכיטיס, זיהומים במערכת השתן, זיהומים בעור): פנה/י לרופא מיד. תגובות באתר ההזרקה (כולל דימום, אודם, גרד, כאב, או נפיחות). תופעות אלו שכיחות בדרך כלל בתחילת השימוש, אך לרוב שכיחותן יורדת לאחר כחודש. מספר מטופלים פיתחו אלרגיה באתר ההזרקה לאחר הזרקה במקום שבו הזריקו בעבר. תופעות לוואי לא שכיחות: דלקות עיניים.</p>	<p>תופעות לוואי</p>
<p>תגובה אלרגית כגון בעיות נשימה או בליעה (למשל צפצופים), לחץ בחזה, סחרחורות, נפיחות של הפנים, צוואר, ידיים או כפות רגליים, שינויים במצבי רוח כגון עצבנות, חרדה, דפיקות לב מהירות, אדמומיות פתאומית בעור ו/או תחושת חמימות, פריחה חמורה, גרד, נוגדנים המכוונים לרקמות בריאות: הפסק/י את הטיפול ופנה/י מיד לקבלת טיפול רפואי.</p> <p>סימנים של זיהום חמור כגון חום גבוה היכול להופיע עם שיעול, קוצר נשימה, צמרמורת, חולשה או אזור חם, אדום, רגיש, כואב בעור או במפרקים (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p>	<p>זיהומים חמורים (כולל דלקת ריאות, זיהומים ברקמות עמוקות בעור, זיהומים במפרקים, זיהום בדם וזיהומים באזורים מגוונים), נפיחות מקומית של העור, ספירה נמוכה של תסיות וכדוריות דם לבנות ואדומות, שחפת, זאבת (לופוס) או סינדרום דמוי זאבת (למשל: פריחה ממושכת, חום, כאבי מפרקים ועייפות), זיהומים אופורטוניסטיים (זיהומים פטרייתיים, פרוטוזואה, חיידקים ומיקובקטריה אטיפית), עוויתות, בדיקות לא תקינות של תפקודי כבד (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p> <p>תגובה אלרגית כגון בעיות נשימה או בליעה (למשל צפצופים), לחץ בחזה, סחרחורות, נפיחות של הפנים, צוואר, ידיים או כפות רגליים, שינויים במצבי רוח כגון עצבנות, חרדה, דפיקות לב מהירות, אדמומיות בעור, תחושת חמימות, פריחה חמורה, גרד, נוגדנים המכוונים לרקמות בריאות: הפסק/י את הטיפול ופנה/י מיד לקבלת טיפול רפואי.</p> <p>סימנים של זיהום חמור כגון חום גבוה היכול להופיע עם שיעול, קוצר נשימה, צמרמורת, חולשה או אזור חם, אדום, רגיש, כואב בעור או במפרקים (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p>	<p>תופעות לוואי תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:</p>

<p>סימנים של הפרעות בדם כגון חוס מתמשך, כאב גרון, דימום, חבלות, חיוורון: (נדיר) פנה/י לרופא מיד.</p> <p>סימנים של הפרעות עצביות כגון חוסר תחושה, עקצוץ, שינויים בראיה, כאבי-עיניים, התפתחות של חולשה ביד או ברגל, דלקת בעצב העין או בחוט השדרה (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p> <p>סימני החמרה של אי ספיקת לב כגון עייפות, קוצר נשימה בזמן פעילות, נפיחות בקרסוליים, תחושת מלאות בצוואר או בבטן, קוצר נשימה או שיעול בשעות הלילה, צבע כחלחל בציפורניים או בשפתיים (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p> <p>זיהומים חמורים (כולל דלקת ריאות, זיהומים ברקמות עמוקות בעור, זיהומים במפרקים, זיהום בדם וזיהומים באזורים מגוונים), נפיחות מקומית של העצב, ספירה נמוכה של תסיות וכדוריות דם לבנות ואדומות בדם, סרטן העור – שאינו מלנומה, נפיחות מקומית של העור, אורטיקריה (נגעים אדומים או חסרי צבע בעור שלעיתים מגרדים), הופעה או החמרה של פסוריאזיס, דלקת או הצטלקות בריאות, תופעות לוואי לא שכיחות, דלקת בכלי הדם, דלקות עיניים (לא שכיח) פנה/י לרופא מיד.</p> <p>שחפת, זאבת (לופוס) או סינדרום דמוי זאבת (למשל: פריחה ממושכת, חוס, כאבי מפרקים ועייפות), זיהומים אופורטוניסטיים (זיהומים פטרייתיים, פרטוזואה, חיידקים ומיקובקטריה אטיפית), עוויתות, בדיקות לא תקינות של תפקודי כבד, פריחה שגורמת לשלפוחיות וקילופים בעור (נדיר): פנה/י לרופא מיד מלנומה, לימפומה, פריחה בעלת רבדים אריטמיים עם קשקשת, סינדרום סטיבן-גיונסון, דלקת אוטואימונית של הכבד היכולה לפגוע בריאות, בעור בבלוטות הלימפה (סקרידוזיס), שינויים בראיה, כאבי-עיניים, התפתחות של חולשה ביד או ברגל (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p> <p>כשל של מח העצם ליצור כדוריות דם הכרחיות (נדיר) מאוד פנה/י לרופא מיד. במקרה שבו הינך מרגישה/תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p>	<p>סימנים של הפרעות בדם כגון חוס מתמשך, כאב גרון, דימום, חבלות, חיוורון (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p> <p>דלקת בכלי דם. פריחה שגורמת לשלפוחיות וקילופים בעור. סימנים של הפרעות עצביות כגון חוסר תחושה, עקצוץ, סרטן העור – שאינו מלנומה, פריחה בעלת רבדים אריטמיים עם קשקשת, פסוריאזיס, סינדרום סטיבן-גיונסון, דלקת או הצטלקות בריאות, שינויים בראיה, כאבי-עיניים, התפתחות של חולשה ביד או ברגל (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p> <p>סימני החמרה של אי ספיקת לב כגון עייפות, קוצר נשימה בזמן פעילות, נפיחות בקרסוליים, תחושת מלאות בצוואר או בבטן, קוצר נשימה או שיעול בשעות הלילה, צבע כחלחל בציפורניים או בשפתיים (נדיר): פנה/י לרופא מיד.</p> <p>כשל של מח העצם ליצור כדוריות דם הכרחיות. במקרה שבו הינך מרגישה/תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p>	
	<p>בהתבסס על מידע ממחקרים קליניים, בדרך כלל אין צורך בניטור מעבדתי מיוחד בנוסף להשגחה הרפואית השגרתית.</p>	<p>בדיקות מעבדה</p>



עלון לרופא

פרטים על השינויים המבוקשים

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
----------	------------	-----------

Special populations

Paediatric population

The dosage of Enbrel is based on body weight for paediatric patients. Patients weighing less than 62.5 kg should be accurately dosed on a mg/kg basis using Enbrel 25 mg powder and solvent for solution for injection (see below for dosing for specific indications). Patients weighing 62.5 kg or more, may be dosed using a fixed-dose pre-filled syringe.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (age 4 years and above)

The recommended dose is 0.4 mg/kg (up to a maximum of 25 mg per dose) given twice weekly as a subcutaneous injection with an interval of 3-4 days between doses.

The safety and efficacy of Enbrel in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2-3 years have not been established. No data are available. There is generally no applicable use of Enbrel in children aged 0-23 months in the indication polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Paediatric plaque psoriasis (age 8 years and above)

The recommended dose is 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly for up to 24 weeks. Treatment should be discontinued in patients who show no response after 12 weeks.

If re-treatment with Enbrel is indicated, the above guidance on treatment duration should be followed. The dose should be 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly.

The safety and efficacy of Enbrel in children with plaque psoriasis aged 6-7 years have not been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. There is generally no applicable use of Enbrel in children aged 0-5 years in the indication plaque psoriasis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Enbrel should be

Special populations

Paediatric use

Juvenile idiopathic arthritis (age 4 years and above)

0.4 mg/kg (up to a maximum of 25 mg per dose) given twice weekly as a subcutaneous injection with an interval of 3-4 days between doses.

Enbrel is available as a single use syringe for patients weighing 62.5 kg or more. Lyophilized vials containing a reconstituted dose of 25 mg/ml are available from which doses less than 25 mg can be administered

Paediatric plaque psoriasis (age 8 years and above)

0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly for up to 24 weeks. Treatment should be discontinued in patients who show no response after 12 weeks.

If re-treatment with Enbrel is indicated, the above guidance on treatment duration should be followed. The dose should be 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Patients who develop a new infection while

Special warnings and precautions for use

monitored closely. Administration of Enbrel should be discontinued if a patient develops a serious infection. **The safety and efficacy of Enbrel in patients with chronic infections have not been evaluated.** Physicians should exercise caution when considering the use of Enbrel in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions that may predispose patients to infections, such as advanced or poorly controlled diabetes.

Worsening of hepatitis C

There have been reports of worsening of hepatitis C in patients receiving Enbrel. **Enbrel should be used with caution in patients with a history of hepatitis C.**

Malignancies and lymphoproliferative disorders

Solid and haematopoietic malignancies (excluding skin cancers)

Reports of various malignancies (including breast and lung carcinoma and lymphoma) have been received in the postmarketing period (see section 4.8).

In the controlled portions of clinical trials of TNF-antagonists, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving a TNF-antagonist compared with control patients. However, the occurrence was rare, and the follow-up period of placebo patients was shorter than for patients receiving TNF-antagonist therapy. **In the postmarketing setting, cases of leukaemia have been reported in patients treated with TNF-antagonists.** There is an increased background risk for lymphoma **and leukaemia** in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates risk estimation. .

Based on current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas, leukaemia or other haematopoietic or solid malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded. Caution should be exercised when considering TNF-antagonist therapy for patients with a history of malignancy or when considering continuing treatment in patients who develop a malignancy.

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-antagonists

undergoing treatment with Enbrel should be monitored closely. Administration of Enbrel should be discontinued if a patient develops a serious infection. Physicians should exercise caution when considering the use of Enbrel in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions that may predispose patients to infections, such as advanced or poorly controlled diabetes.

Worsening of hepatitis C

There have been reports of worsening of hepatitis C in patients receiving Enbrel.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

Solid and haematopoietic malignancies

Reports of various malignancies (including breast and lung carcinoma and lymphoma) have been received in the postmarketing period (see section 4.8).

In the controlled portions of clinical trials of TNF-antagonists, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving a TNF-antagonist compared with control patients. However, the occurrence was rare, and the follow-up period of placebo patients was shorter than for patients receiving TNF-antagonist therapy. Furthermore, There is an increased background lymphoma risk in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates the risk estimation. . With the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas or other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded.

(initiation of therapy \leq 18 years of age), including Enbrel, in the postmarketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies typically associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-antagonists cannot be excluded.

Skin cancers

Melanoma and non-melanoma skin cancer (NMSC) have been reported in patients treated with TNF-antagonists, including Enbrel. Postmarketing cases of Merkel cell carcinoma have been reported very infrequently in patients treated with Enbrel. Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

CNS Neurological disorders

There have been rare reports of CNS demyelinating disorders in ~~adult~~ patients treated with Enbrel (see section 4.8). Additionally, there have been very rare reports of peripheral demyelinating polyneuropathies (including Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, demyelinating polyneuropathy, and multifocal motor neuropathy). Although no clinical trials have been performed evaluating Enbrel therapy in patients with multiple sclerosis, clinical trials of other TNF antagonists in patients with multiple sclerosis have shown increases in disease activity. A careful risk/benefit evaluation, including a neurological assessment, is recommended when prescribing Enbrel to patients with pre-existing or recent onset of CNS demyelinating disease, or to those who are considered to have an increased risk of developing demyelinating disease.

Hypoglycaemia in patients treated for diabetes

There have been reports of hypoglycaemia following initiation of Enbrel in patients receiving medication for diabetes, necessitating a reduction in anti-diabetic medication in some of these patients.

Special populations

Elderly patients (\geq 65 years)

In the Phase 3 studies in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, no

Non-melanoma skin cancer (NMSC)

non-melanoma skin cancer has been reported in patients treated with TNF-antagonists, including Enbrel.

CNS disorders

There have been rare reports of CNS demyelinating disorders in adult patients treated with Enbrel (see section 4.8). Although no clinical trials have been performed evaluating Enbrel therapy in patients with multiple sclerosis, clinical trials of other TNF antagonists in patients with multiple sclerosis have shown increases in disease activity. A careful risk/benefit evaluation, including a neurological assessment, is recommended when prescribing Enbrel to patients with pre-existing or recent onset of CNS demyelinating disease, or to those who are considered to have an increased risk of developing demyelinating disease.

overall differences in adverse events, serious adverse events, and serious infections in patients age 65 or older who received Enbrel were observed compared with younger patients. However, caution should be exercised when treating the elderly and particular attention paid with respect to occurrence of infections.

Paediatric population

Vaccinations

It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Enbrel therapy (see Vaccinations, above).

Inflammatory bowel disease (IBD) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

There have been reports of IBD in JIA patients being treated with Enbrel (see section 4.8).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent treatment with sulfasalazine

In a clinical study of adult patients who were receiving established doses of sulfasalazine, to which Enbrel was added, patients in the combination group experienced a statistically significant decrease in mean white blood cell counts in comparison to groups treated with Enbrel or sulfasalazine alone. The clinical significance of this interaction is unknown. Physicians should use caution when considering combination therapy with sulfasalazine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use appropriate contraception to avoid becoming pregnant during Enbrel therapy and for three weeks after discontinuation of therapy.

Breast-feeding

It is not known whether etanercept is excreted in human milk. Following subcutaneous administration to lactating rats, etanercept was excreted in the milk and detected in the serum of pups. Because immunoglobulins, in common with many medicinal products, can be excreted in human milk, a decision must be made whether to

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent treatment with sulfasalazine

In a clinical study of adult patients who were receiving established doses of sulfasalazine, to which Enbrel was added, patients in the combination group experienced a statistically significant decrease in mean white blood cell counts in comparison to groups treated with Enbrel or sulfasalazine alone. The clinical significance of this interaction is unknown

lactation

It is not known whether etanercept is excreted in human milk. Following subcutaneous administration to lactating rats, etanercept was excreted in the milk and detected in the serum of pups. Because immunoglobulins, in common with many medicinal products, can be excreted in human milk, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding

discontinue breast-feeding or to discontinue Enbrel therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Preclinical data about peri- and postnatal toxicity of etanercept and of effects of etanercept on fertility and general reproductive performance are not available.

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are injection site reactions (such as pain, swelling, itching, reddening and bleeding at the puncture site), infections (such as upper respiratory infections, bronchitis, bladder infections and skin infections), allergic reactions, development of autoantibodies, itching, and fever.

Serious adverse reactions have also been reported for Enbrel. TNF-antagonists, such as Enbrel, affect the immune system and their use may affect the body's defenses against infection and cancer. Serious infections affect fewer than 1 in 100 patients treated with Enbrel. Reports have included fatal and life-threatening infections and sepsis. Various malignancies have also been reported with use of Enbrel, including cancers of the breast, lung, skin and lymph glands (lymphoma).

Serious haematological, neurological and autoimmune reactions have also been reported. These include rare reports of pancytopenia and very rare reports of aplastic anaemia. Central and peripheral demyelinating events have been seen rarely and very rarely, respectively, with Enbrel use. There have been rare reports of lupus, lupus-related conditions, and vasculitis.

Tabulated list of adverse reactions

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):

- | | |
|------------|--|
| Uncommon: | Non-melanoma skin cancers* (see section 4.4) |
| Rare: | Lymphoma, melanoma (see section 4.4) |
| Not known: | Leukaemia, Merkel cell carcinoma (see section 4.4) |

or to discontinue Enbrel while breast-feeding

Immune system disorders:

Common: Allergic reactions (see Skin and subcutaneous tissue disorders), autoantibody formation*

Uncommon: Systemic vasculitis (including anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)

Rare: Serious allergic/anaphylactic reactions (including angioedema, bronchospasm), sarcoidosis

Not known: Macrophage activation syndrome*

Nervous system disorders:

Rare: Seizures
CNS demyelinating events suggestive of multiple sclerosis or localised demyelinating conditions, such as optic neuritis and transverse myelitis (see section 4.4)

Very rare: Peripheral demyelinating events, including Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, demyelinating polyneuropathy, and multifocal motor neuropathy (see section 4.4)

Eye disorders:

Uncommon: Uveitis

Cardiac disorders:

Rare: Worsening of congestive heart failure (see section 4.4)

Hepatobiliary disorders:

Rare: Elevated liver enzymes, autoimmune hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: Pruritus

Uncommon: Angioedema, urticaria, rash, psoriasiform rash, psoriasis (including new onset or worsening and pustular, primarily palms and soles)

Immune system disorders:

Common: Allergic reactions (see Skin and subcutaneous tissue disorders), autoantibody formation*

Rare: Serious allergic/anaphylactic reactions (including angioedema, bronchospasm),

Not known: Macrophage activation syndrome* anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis

Nervous system disorders:

Rare: Seizures
CNS demyelinating events suggestive of multiple sclerosis or localised demyelinating conditions, such as optic neuritis and transverse myelitis (see section 4.4)

Hepatobiliary disorders:

Rare: Elevated liver enzymes

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: Pruritus

Uncommon: Non-melanoma skin cancers (see section 4.4), Angioedema, urticaria, rash, psoriasiform rash, psoriasis

<p>Rare: Cutaneous vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis), Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme</p> <p>Very rare: Toxic epidermal necrolysis</p> <p><u>Description of selected adverse reactions</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There have been reports of inflammatory bowel disease in JIA patients being treated with Enbrel from post-marketing sources, including a very small number of cases indicating a positive rechallenge (see section 4.4).</p>	<p>(including new and pustular, primarily palms and soles)</p> <p>Rare: Cutaneous vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis), Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme</p> <p>Very rare: Toxic epidermal necrolysis</p>	
--	--	--

פרטים על השינויים המבוקשים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון

Special populations

Paediatric population

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (age 4 years and above)

The recommended dose is 0.4 mg/kg (up to a maximum of 25 mg per dose) given twice weekly as a subcutaneous injection with an interval of 3-4 days between doses.

The safety and efficacy of Enbrel in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2-3 years have not been established. No data are available. There is generally no applicable use of Enbrel in children aged 0-23 months in the indication polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Paediatric plaque psoriasis (age 8 years and above)

The recommended dose is 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly for up to 24 weeks. Treatment should be discontinued in patients who show no response after 12 weeks.

If re-treatment with Enbrel is indicated, the above guidance on treatment duration should be followed. The dose should be 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly.

The safety and efficacy of Enbrel in children with plaque psoriasis aged 6-7 years have not been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made. There is generally no applicable use of Enbrel in children aged 0-5 years in the indication plaque psoriasis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Enbrel should be monitored closely. Administration of Enbrel should be discontinued if a patient develops a serious infection. The safety and efficacy of Enbrel in patients with chronic infections have not been evaluated. Physicians should exercise caution when considering the use of Enbrel in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions that may predispose patients

Special populations

Paediatric use

Juvenile idiopathic arthritis (age 4 years and above)

0.4 mg/kg (up to a maximum of 25 mg per dose) given twice weekly as a subcutaneous injection with an interval of 3-4 days between doses.

Enbrel is available as a single use syringe for patients weighing 62.5 kg or more.

Lyophilized vials containing a reconstituted dose of 25 mg/ml are available from which doses less than 25 mg can be administered

Paediatric plaque psoriasis (age 8 years and above)

0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly for up to 24 weeks. Treatment should be discontinued in patients who show no response after 12 weeks.

If re-treatment with Enbrel is indicated, the above guidance on treatment duration should be followed. The dose should be 0.8 mg/kg (up to a maximum of 50 mg per dose) once weekly.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infections

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Enbrel should be monitored closely. Administration of Enbrel should be discontinued if a patient develops a serious infection. Physicians should exercise caution when considering the use of Enbrel in patients with a history of recurring or chronic infections or with underlying conditions that may predispose patients to infections, such as

to infections, such as advanced or poorly controlled diabetes.

Worsening of hepatitis C

There have been reports of worsening of hepatitis C in patients receiving Enbrel. **Enbrel should be used with caution in patients with a history of hepatitis C.**

Malignancies and lymphoproliferative disorders

Solid and haematopoietic malignancies (excluding skin cancers)

Reports of various malignancies (including breast and lung carcinoma and lymphoma) have been received in the postmarketing period (see section 4.8).

In the controlled portions of clinical trials of TNF-antagonists, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving a TNF-antagonist compared with control patients. However, the occurrence was rare, and the follow-up period of placebo patients was shorter than for patients receiving TNF-antagonist therapy. **In the postmarketing setting, cases of leukaemia have been reported in patients treated with TNF-antagonists.** There is an increased background risk for lymphoma **and leukaemia** in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates risk estimation. .

Based on current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas, leukaemia or other haematopoietic or solid malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded. Caution should be exercised when considering TNF-antagonist therapy for patients with a history of malignancy or when considering continuing treatment in patients who develop a malignancy.

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-antagonists (initiation of therapy ≤ 18 years of age), including Enbrel, in the postmarketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies typically associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-

advanced or poorly controlled diabetes.

Worsening of hepatitis C

There have been reports of worsening of hepatitis C in patients receiving Enbrel.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

Solid and haematopoietic malignancies

Reports of various malignancies (including breast and lung carcinoma and lymphoma) have been received in the postmarketing period (see section 4.8).

In the controlled portions of clinical trials of TNF-antagonists, more cases of lymphoma have been observed among patients receiving a TNF-antagonist compared with control patients. However, the occurrence was rare, and the follow-up period of placebo patients was shorter than for patients receiving TNF-antagonist therapy. Furthermore, There is an increased background lymphoma risk in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates the risk estimation. . With the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas or other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded.

antagonists cannot be excluded.

Skin cancers

Melanoma and non-melanoma skin cancer (NMSC) have been reported in patients treated with TNF-antagonists, including Enbrel.

Postmarketing cases of Merkel cell carcinoma have been reported very infrequently in patients treated with Enbrel. Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

CNS Neurological disorders

There have been rare reports of CNS demyelinating disorders in ~~adult~~ patients treated with Enbrel (see section 4.8). Additionally, there have been very rare reports of peripheral demyelinating polyneuropathies (including Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, demyelinating polyneuropathy, and multifocal motor neuropathy). Although no clinical trials have been performed evaluating Enbrel therapy in patients with multiple sclerosis, clinical trials of other TNF antagonists in patients with multiple sclerosis have shown increases in disease activity. A careful risk/benefit evaluation, including a neurological assessment, is recommended when prescribing Enbrel to patients with pre-existing or recent onset of CNS demyelinating disease, or to those who are considered to have an increased risk of developing demyelinating disease.

Hypoglycaemia in patients treated for diabetes

There have been reports of hypoglycaemia following initiation of Enbrel in patients receiving medication for diabetes, necessitating a reduction in anti-diabetic medication in some of these patients.

Special populations

Elderly patients (≥ 65 years)

In the Phase 3 studies in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis, no overall differences in adverse events, serious adverse events, and serious infections in patients age 65 or older who received Enbrel were observed compared with younger patients. However, caution should be exercised when treating the elderly and particular attention paid with respect to occurrence of infections.

Non-melanoma skin cancer (NMSC)

non-melanoma skin cancer has been reported in patients treated with TNF-antagonists, including Enbrel.

CNS disorders

There have been rare reports of CNS demyelinating disorders in adult patients treated with Enbrel (see section 4.8). Although no clinical trials have been performed evaluating Enbrel therapy in patients with multiple sclerosis, clinical trials of other TNF antagonists in patients with multiple sclerosis have shown increases in disease activity. A careful risk/benefit evaluation, including a neurological assessment, is recommended when prescribing Enbrel to patients with pre-existing or recent onset of CNS demyelinating disease, or to those who are considered to have an increased risk of developing demyelinating disease.

Paediatric population

Vaccinations

It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Enbrel therapy (see Vaccinations, above).

Inflammatory bowel disease (IBD) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA)

There have been reports of IBD in JIA patients being treated with Enbrel (see section 4.8).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent treatment with sulfasalazine

In a clinical study of adult patients who were receiving established doses of sulfasalazine, to which Enbrel was added, patients in the combination group experienced a statistically significant decrease in mean white blood cell counts in comparison to groups treated with Enbrel or sulfasalazine alone. The clinical significance of this interaction is unknown. Physicians should use caution when considering combination therapy with sulfasalazine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use appropriate contraception to avoid becoming pregnant during Enbrel therapy and for three weeks after discontinuation of therapy.

Breast-feeding

It is not known whether etanercept is excreted in human milk. Following subcutaneous administration to lactating rats, etanercept was excreted in the milk and detected in the serum of pups. Because immunoglobulins, in common with many medicinal products, can be excreted in human milk, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Enbrel therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Preclinical data about peri- and postnatal toxicity of etanercept and of effects of etanercept on

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concurrent treatment with sulfasalazine

In a clinical study of adult patients who were receiving established doses of sulfasalazine, to which Enbrel was added, patients in the combination group experienced a statistically significant decrease in mean white blood cell counts in comparison to groups treated with Enbrel or sulfasalazine alone. The clinical significance of this interaction is unknown

lactation

It is not known whether etanercept is excreted in human milk. Following subcutaneous administration to lactating rats, etanercept was excreted in the milk and detected in the serum of pups. Because immunoglobulins, in common with many medicinal products, can be excreted in human milk, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Enbrel while breast-feeding

fertility and general reproductive performance are not available.

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions are injection site reactions (such as pain, swelling, itching, reddening and bleeding at the puncture site), infections (such as upper respiratory infections, bronchitis, bladder infections and skin infections), allergic reactions, development of autoantibodies, itching, and fever.

Serious adverse reactions have also been reported for Enbrel. TNF-antagonists, such as Enbrel, affect the immune system and their use may affect the body's defenses against infection and cancer. Serious infections affect fewer than 1 in 100 patients treated with Enbrel. Reports have included fatal and life-threatening infections and sepsis. Various malignancies have also been reported with use of Enbrel, including cancers of the breast, lung, skin and lymph glands (lymphoma).

Serious haematological, neurological and autoimmune reactions have also been reported. These include rare reports of pancytopenia and very rare reports of aplastic anaemia. Central and peripheral demyelinating events have been seen rarely and very rarely, respectively, with Enbrel use. There have been rare reports of lupus, lupus-related conditions, and vasculitis.

Tabulated list of adverse reactions

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including polyps):

Uncommon: Non-melanoma skin cancers* (see section 4.4)

Rare: Lymphoma, melanoma (see section 4.4)

Not known: Leukaemia, Merkel cell carcinoma (see section 4.4)

Immune system disorders:

Common: Allergic reactions (see Skin and subcutaneous tissue disorders), autoantibody formation*

Uncommon: Systemic vasculitis (including anti-neutrophilic cytoplasmic antibody positive vasculitis)

Rare: Serious allergic/anaphylactic reactions (including angioedema, bronchospasm), sarcoidosis

Immune system disorders:

Common: Allergic reactions (see Skin and subcutaneous tissue disorders), autoantibody formation*

Rare: Serious allergic/anaphylactic reactions (including angioedema, bronchospasm),

Not known: Macrophage activation syndrome*anti-neutrophilic

Not known: Macrophage activation syndrome*

Nervous system disorders:

Rare: Seizures
CNS demyelinating events suggestive of multiple sclerosis or localised demyelinating conditions, such as optic neuritis and transverse myelitis (see section 4.4)

Very rare: Peripheral demyelinating events, including Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, demyelinating polyneuropathy, and multifocal motor neuropathy (see section 4.4)

Eye disorders:

Uncommon: Uveitis

Cardiac disorders:

Rare: Worsening of congestive heart failure (see section 4.4)

Hepatobiliary disorders:

Rare: Elevated liver enzymes, autoimmune hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: Pruritus
Uncommon: Angioedema, urticaria, rash, psoriasiform rash, psoriasis (including new onset or worsening and pustular, primarily palms and soles)

Rare: Cutaneous vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis), Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme

Very rare: Toxic epidermal necrolysis

Description of selected adverse reactions

cytoplasmic antibody positive vasculitis

Nervous system disorders:

Rare: Seizures
CNS demyelinating events suggestive of multiple sclerosis or localised demyelinating conditions, such as optic neuritis and transverse myelitis (see section 4.4)

Hepatobiliary disorders:

Rare: Elevated liver enzymes

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: Pruritus
Uncommon: Non-melanoma skin cancers (see section 4.4), Angioedema, urticaria, rash, psoriasiform rash, psoriasis (including new and pustular, primarily palms and soles)

Rare: Cutaneous vasculitis (including leukocytoclastic vasculitis), Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme

Very rare: Toxic epidermal necrolysis

Paediatric population

There have been reports of inflammatory bowel disease in JIA patients being treated with Enbrel from post-marketing sources, including a very small number of cases indicating a positive rechallenge (see section 4.4).