

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on 1,7 x 10⁶ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (pulber süstelahuse valmistamiseks).

Pulber on valge. Lahusti on läbipaistev värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbreli kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valggu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrel on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi

jätkamise ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrelit kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrelit manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbrelit süstelahuse pulber lahustada 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbreliga kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbreliga manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbreliga kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälisist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuurin (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Sii kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbreliga manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbrel'i saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrel'i kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbrel'i ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbrel'i manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrel'i ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Eeltäidetud süstla nõela ümbris sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kumm), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrel'i käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

Enbrel'i kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrel'i kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvajak ja lümfoproliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvajak (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvajate tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvajakid, või ravi jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrel kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrel saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrel saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrel saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrel mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrel manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Seoses Enbrel kasutamisega on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex* iga haigeid, on *sclerosis multiplex* iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrel määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriva haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrel ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrel ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrel või metotreksaadi

monoteraapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbreli pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbreli kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbreli määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbreli võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbreli kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbreliga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbreli või platseebot, ei olnud Enbrel efektiivne ning Enbreliga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbreli alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbreli kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbreli lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrel oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbreli saanud isikute grupis. Enbreli kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüopglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbreli-ravi alustamist hüopglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbreli kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrel-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiiit juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbrel'i ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrel'i kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbrel'iga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrel'i ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrel'i lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrel'i või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrel'i manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbrel'iga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sündidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sündidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalkallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärarengute esinemissageduses ei täheldatud muutusi. Enbrel'i ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbrel'iga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrel'i annust.

Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas

lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Enbreli ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toime kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbreli puhul teatatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasketed infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teated on sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbreli kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Enbreli kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt:	Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv:	Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata:	Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata : Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus
Aeg-ajalt: Angioödeem, urtikaaria, lööve, psoriaasisarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*
Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvajate suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbrelil kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbrelil saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltpimedate ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbrelil saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiinikume. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekkiivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokaliseerimisega), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, põelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi Enbrelil, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud

patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrel'i kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeeni hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrel'i kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüsi uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel'i samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $< 1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevas alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrelit 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrelit-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrelit manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktiveerumise sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveidi esinemisest Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m² kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvat tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuata aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

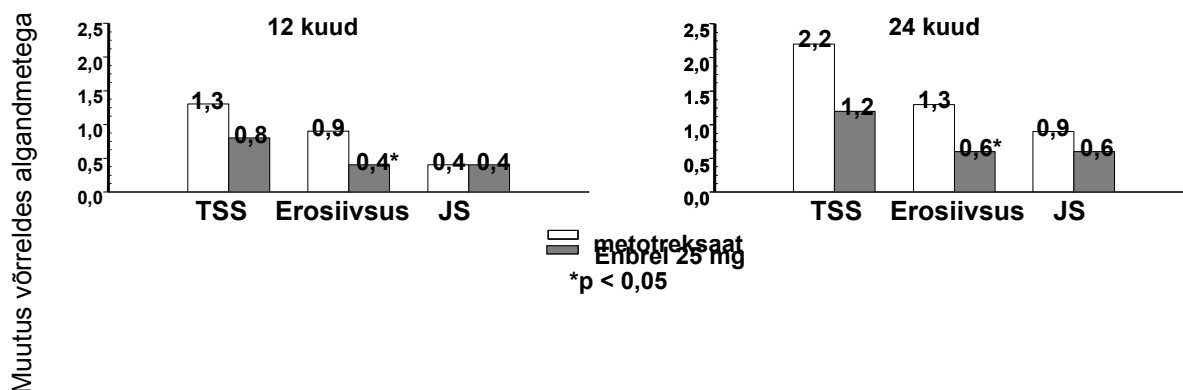
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Ühes randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-1 aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafilise uuring tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilise kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoteerapiana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoteerapia ja metotreksaadi monoteerapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

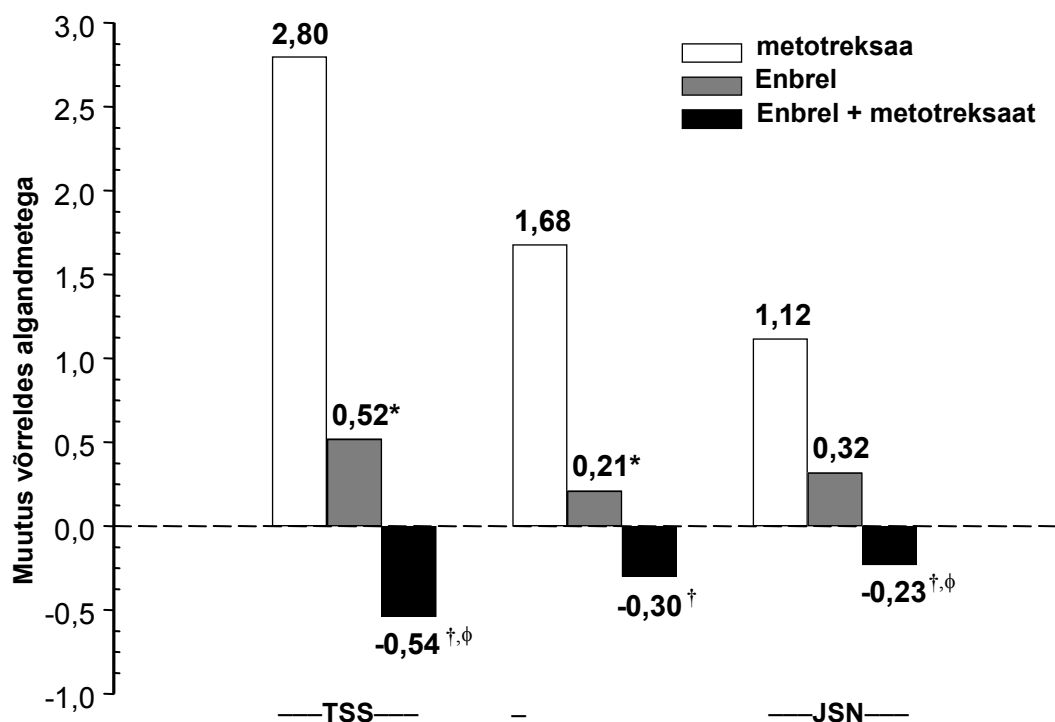
b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused.

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: † =p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremaid tulemusi kui kumbki monoteerapia raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= $p < 0,05$ Enbrel vs. metotreksaat, $†=p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning $φ=p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbreli ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbreli monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbreli monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrel/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbreli ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus Enbreli ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mittepogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrelit (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas. Kahe Enbrelit ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav).

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekeused ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%),

HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel		
Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbreliga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE=standardne viga.

a. p = 0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonil efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamis skeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsusindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrel'i ja platseebo vahel

Enbrel'i saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli Enbrel'iga ravitud patsientidel (n=95) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide (n=105) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbrel'iga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 (n=153) ning 1,4 lülisamba skooris (n=154).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrel'i saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrel'i efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrel'i muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrel'i ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel'i (n=57) või platseebole (n=55) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel'i manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrel'i annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----		
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----		Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12		50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsisemaid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p = 0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja

kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbrelit monoteraapia (n=103), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoteraapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrelit annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teisestes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrelit soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli Enbrelit ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrelü rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrelü annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrelüga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamiskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrelü nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrelü manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrelü manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\text{max}}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrelü üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrelü kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrelü farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Pediaatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediaatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

mannitool (E421)
sahharoos
trometamool

Lahusti

süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Keemilist ja füüsilist stabiilsust kasutamisel on demonstreeritud 6 tundi temperatuuril kuni 25°C pärast lahustamist. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravim kohe ära kasutada. Kui siiski ravimit kohe ei kasutata, on säilitamisajad ja -tingimused kasutaja vastutada ning ei ületa üldjuhul 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enbrel'i võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrel'i uuesti külmikusse panna. Kui Enbrel'i ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Lahustatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Enbrel'i turustatakse koos eeltäidetud süstlatega mis sisaldavad süstevett. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist, süstlanõel on roostevaba. Pakend sisaldab 4 viaali Enbrel'iga, 4 eeltäidetud süstalt lahustiga ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enbrel lahustatakse enne kasutamist 1 ml süstevees ja manustatakse subkutaanse süstega. Enbrel ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu süsteveega valmistatud lahus tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik (hiljemalt 6 tunni jooksul lahustamisest). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. Enbrel'i ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000
Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni.

Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on $1,7 \times 10^6$ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (pulber süstelahuse valmistamiseks).
Pulber on valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbrel kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valggu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrel on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi

jätkamise ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrelit kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrelit manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbrelit süstelahuse pulber lahustada 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbrel'i manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbrel'i kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälisist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuurin (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Sii kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbrel'i manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbrel'i saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrel'i kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbrel'i ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbrel'i manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrel'i ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbrel'i kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrel'i kasutamise seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnunud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvajak ja lümfoproliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvajak (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvajate tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvajakid, või ravi jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbrel'iga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvajakid, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvajakid, sealhulgas

harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrelit saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebkontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrelit saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrelit saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrelit mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrelit manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Seoses Enbrelit kasutamisega on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on *sclerosis multiplex*'iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrelit määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrelit või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelit pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrelit kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbrelit määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbrelit võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbrelit kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbreliga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrelit või platseebot, ei olnud Enbrelit efektiivne ning Enbreliga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbrelit alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbrelit kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbrelit lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrelit oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbrelit saanud isikute grupis. Enbrelit kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüopoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrelit-ravi alustamist hüopoglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbrelit kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrelit-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbrel'i ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrel'i kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbrel'iga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrel'i ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrel'i lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrel'i või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrel'i manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbrel'iga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sündidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sündidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalkallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärarengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrel'i ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbrel'iga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrel'i annust.

Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas

lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Enbreli ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toime kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktisioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbreli puhul teatatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasketed infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teated on sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbreli kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Enbreli kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt:	Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv:	Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata:	Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata: Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus
Aeg-ajalt: Angioödeem, urtikaaria, lööve, psoriaasisarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*
Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvajate suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbrelil kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbrelil saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltpimedate ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbrelil saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiinikume. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokaliseerimisega), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, põelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi Enbrelil, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneada.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud

patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrel kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeeni hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrel kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüsi uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $< 1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevas alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldatai järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrelit 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrelit-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrelit manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktiveerumise sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveiidi esinemisest Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m² kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustavas vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvat tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuata aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbreli efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbreli või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

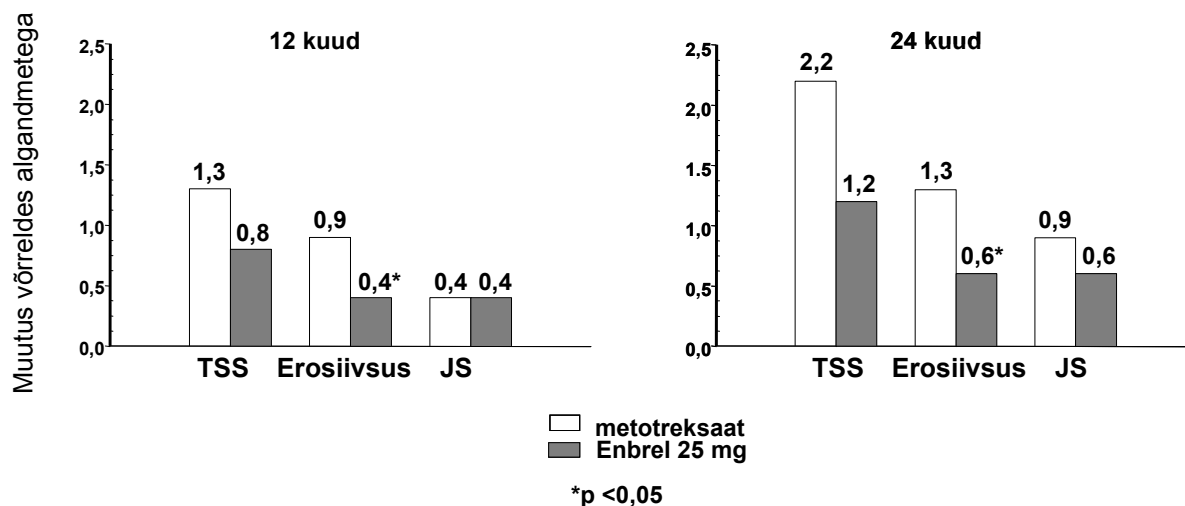
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Ühes randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-1 aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/ randme ja jala radiograafilise uuring tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanudte hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

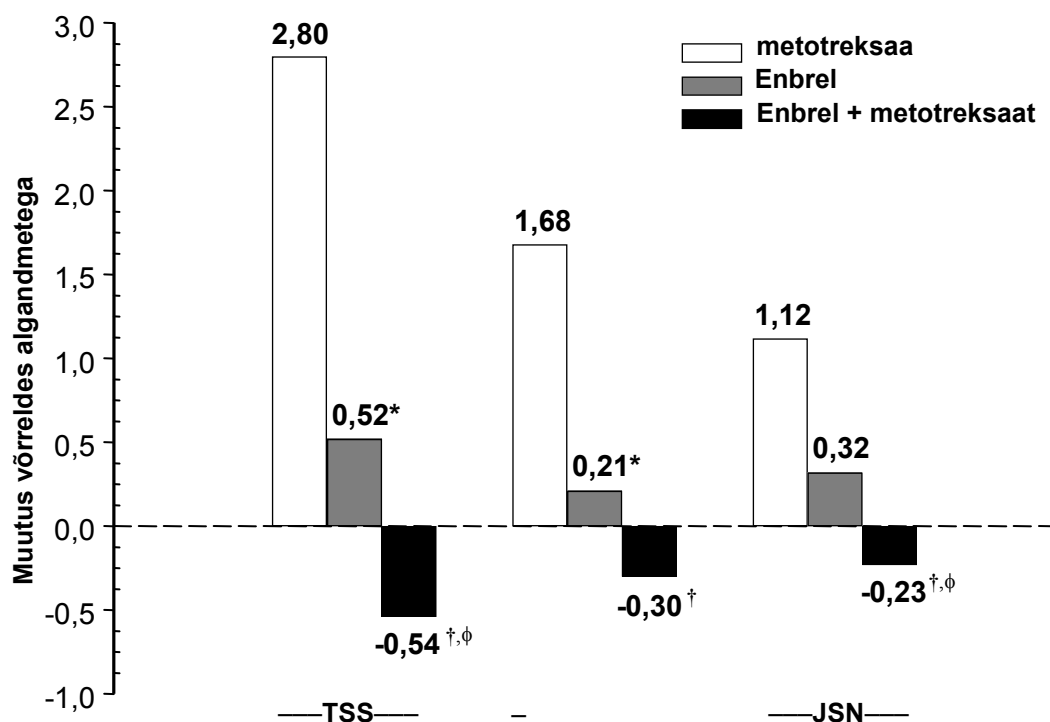
b: b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused.

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremaid tulemusi kui kumbki monoterapiat raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= $p < 0,05$ Enbrel vs. metotreksaat, †= $p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning $\phi = p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbreli ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrel monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbreli monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrel/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbreli ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus Enbreli ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrel (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrel üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrel kaks korda nädalas. Kahe Enbreli ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav).

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) akuloosieriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%),

HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrelit (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel		
Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrelit subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbreliga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrelit rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrelit mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeerset liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE=standardne viga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamis skeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsusindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrelile ja platseebo vahel

Enbrelit saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtaasemelt oli Enbreliga ravitud patsientidel ($n=95$) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ($n=105$) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbreliga ravitud patsientidel keskmine muutus algtaasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ($n=153$) ning 1,4 lülisamba skooris ($n=154$).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtaasemega enamikus terviseiga seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrelit saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Terviseiga seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrelit efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrelit muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrelit ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrelit ($n=57$) või platseebole ($n=55$) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrelit manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedate raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrelit annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----						
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----			
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=164 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=164 nd 24 ^a		25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a					
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p=0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja

kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbrelit monoteraapia (n=103), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoteraapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrelit annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrelit soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli Enbrelit ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel'i rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrel'i nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrel'i manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrel'i manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\max}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\min}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrel'i farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediatrilised patsiendid

Pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuuuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

mannitool (E421)
sahharoos
trometamool

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

Keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on demonstreeritud 6 tundi temperatuuril kuni 25°C pärast lahustamist. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravim kohe ära kasutada. Kui siiski ravimit kohe ei kasutata, on säilitamisajad ja -tingimused kasutaja vastutada ning ei ületa üldjuhul 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enbrel'i võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C üheksa neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrel'i uuesti külmikusse panna. Kui Enbrel'i ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Lahustatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Pakend sisaldab 4 viaali Enbrel'iga ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enbrel lahustatakse enne kasutamist 1 ml süstevees ja manustatakse subkutaanse süstega. Enbrel ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu süsteveega valmistatud lahus tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik (hiljemalt 6 tunni jooksul lahustamisest). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. Enbrel'i ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000
Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni.

Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on $1,7 \times 10^6$ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (pulber süstelahuse valmistamiseks).

Pulber on valge. Lahusti on läbipaistev värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbrel'i kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastatel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valgu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrel on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrel'i manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrel'i manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrel'i manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni

paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrelit kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrelit manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbrelit süstelahuse pulber lahustada 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbrel'i manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbrel'i kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälisest tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Sii kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes.

Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbrelit manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbrelit saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrelit kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbrelit ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbrelit manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrelit ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelit samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbrelit kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrelit kasutamise seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnunud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*’i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrelit ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagonistide saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvaja tekkimist. TNF-

antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbreli kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbreli saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbreli saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbreli saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbreli mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbreli manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Seoses Enbreli kasutamisega on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex* iga haigeid, on *sclerosis multiplex* iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbreli määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrel'i või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrel'i pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrel'i kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbrel'i määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbrel'i võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbrel'i kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbrel'iga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrel'i või platseebot, ei olnud Enbrel' efektiivne ning Enbrel'iga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbrel'i alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbrel'i kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbrel'i lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrel' oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbrel'i saanud isikute grupis. Enbrel'i kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüopglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrel'i-ravi alustamist hüopglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbrel'i kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrel-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel
Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiidit (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbreliga ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrelit kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbreliga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrelit ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelit samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrelit lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrelit või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbreliga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalkallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärarengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrelit ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbreliga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrelit annust.

Imetamine

Teatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmisest saadavat kasu lapsele ja Enbrel-ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbrel puhul teatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasket infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatud sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbrel kasutamisel teatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teatud pantsütopeeniast ja väga harvad teatud aplastilisest aneemiast. Enbrel kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmses kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt: Mittermelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv: Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata: Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata: Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveiit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus
Aeg-ajalt: Angioödeem, urtikaaria, lööve, psoriaasisarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*

Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvajatate suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbrelil kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbrelil saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltpimedate ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbrelil saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiinikume. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi

Enbrel, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneka.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsiit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topelpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrel kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrel kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139)

kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $<1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tuisistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrelit 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrelit-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrelit manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktiveerumise sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveidi esinemisest Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus $32 \text{ mg}/\text{m}^2$, millele järgnesid subkutaansed annused $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvat tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuata aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

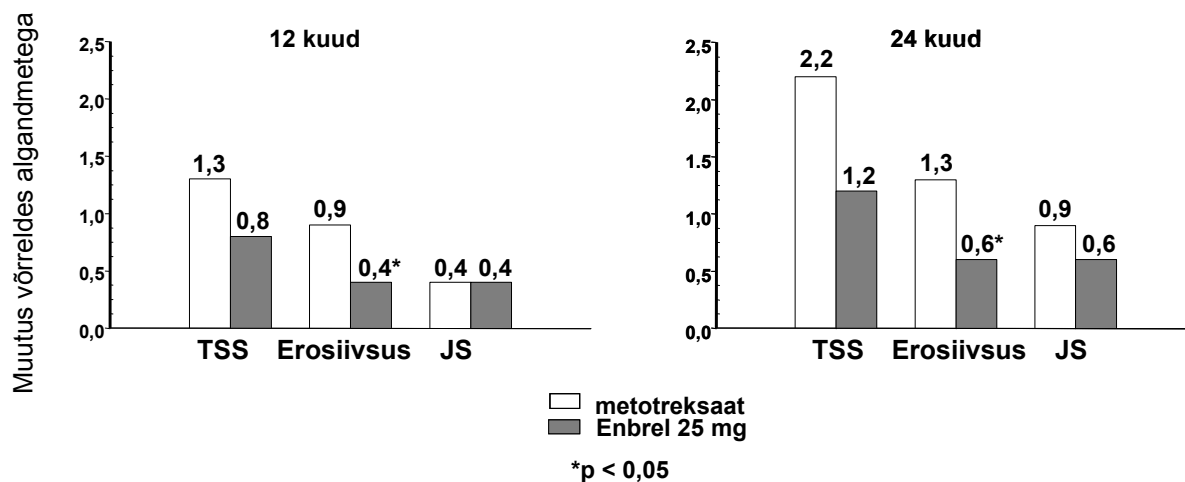
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taas alustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Kolmandas randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/ randme ja jala radiograafilise uuring tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilise kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

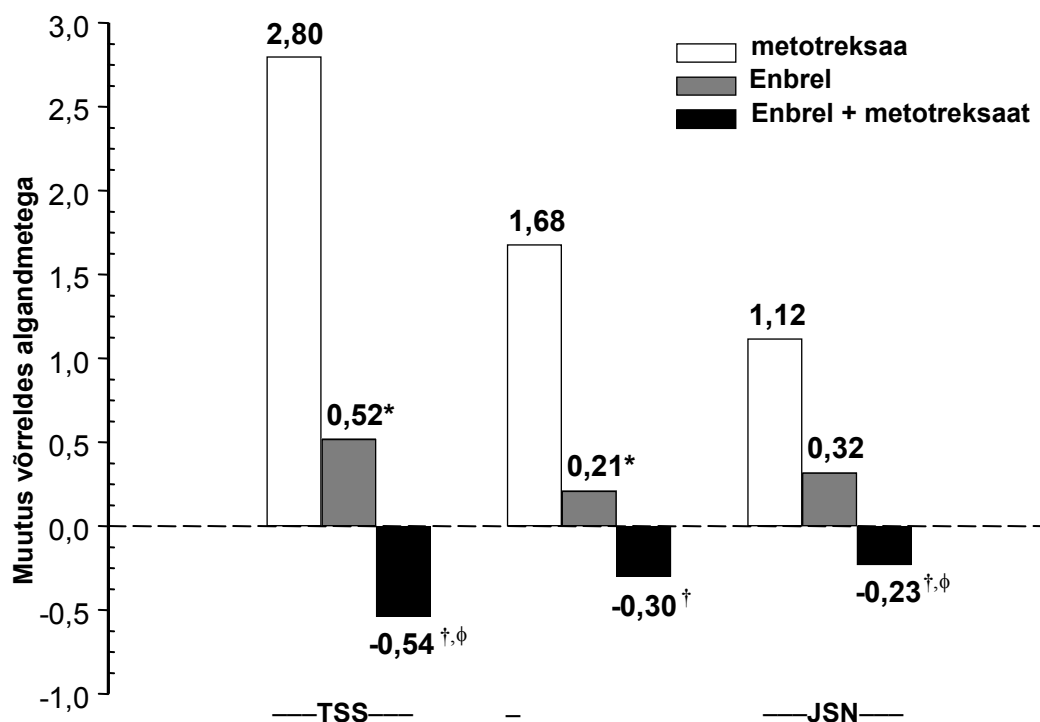
Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.
b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused
c: Remissiooni korral DAS <1,6.
Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremaid tulemusi kui kumbki monoterapiat raviskeemi (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= $p < 0,05$ Enbrel vs. metotreksaat, †= $p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning $\phi = p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrelit monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrelit/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbrelit ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus Enbrelit ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrelit (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas. Kahe Enbrelit ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimele RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav).

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka

psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbrel'iga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE=standardne viga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamis skeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmane efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algatasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saanud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrel'i ja platseebo vahel

Enbrel'i saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli Enbrel'iga ravitud patsientidel (n=95) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide (n=105) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbrel'iga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 (n=153) ning 1,4 lülisamba skooris (n=154).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus terviseiga seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrel'i saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Terviseiga seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrel'i efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrel'i muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrel'i ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel'i (n=57) või platseebole (n=55) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel'i manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrel'i annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----						
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----			
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=164 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=164 nd 24 ^a		25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a					
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p=0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja

kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbrelit monoteraapia (n=103), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoteraapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrelit annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teisest tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrelit soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli Enbrelit ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel'i rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrel'i nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrel'i manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrel'i manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\text{max}}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrel'i farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediatrilised patsiendid

Pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuuuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

mannitool (E421)
sahharoos
trometamool

Lahusti

süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on demonstreeritud 6 tundi temperatuuril kuni 25°C pärast lahustamist. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravim kohe ära kasutada. Kui siiski ravimit kohe ei kasutata, on säilitamisajad ja -tingimused kasutaja vastutada ning ei ületa üldjuhul 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enbrel'i võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrel'i uuesti külmikusse panna. Kui Enbrel'i ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Lahustatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega.

Enbrel'i turustatakse koos eeltäidetud süstlatega, mis sisaldavad süstevett. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist.

Pakend sisaldab 4, 8 või 24 viaali Enbrel'iga, 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt lahustiga, 4, 8 või 24 nõela, 4, 8 või 24 viaaliadapterit ja 8, 16 või 48 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enbrel lahustatakse enne kasutamist 1 ml süstevees ja manustatakse subkutaanse süstega. Enbrel ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu süsteveega valmistatud lahus tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik (hiljemalt 6 tunni jooksul lahustamisest). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. Enbrel'i ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000
Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni.

Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on $1,7 \times 10^6$ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (pulber süstelahuse valmistamiseks).
Pulber on valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbreli kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valggu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrel on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi

jätkamise ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrelit kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrelit manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbrelit süstelahuse pulber lahustada 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbrel'i manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbrel'i kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Sii kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbrel'i manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbrel'i saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrel'i kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbrel'i ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbrel'i manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrel'i ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbrel'i kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrel'i kasutamise seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster* 'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvajate tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbrel'iga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas

harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrelit saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebkontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrelit saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrelit saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrelit mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrelit manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Seoses Enbrelit kasutamisega on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on *sclerosis multiplex*'iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrelit määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrelit või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelit pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrelit kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbrelit määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbrelit võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbrelit kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbreliga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrelit või platseebot, ei olnud Enbrelit efektiivne ning Enbreliga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbrelit alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbrelit kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbrelit lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrelit oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbrelit saanud isikute grupis. Enbrelit kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüopoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrelit-ravi alustamist hüopoglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbrelit kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrelit-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbrel ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrel kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbreliga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrel ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrel lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrel või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrel manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaksineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbreliga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrel ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbreliga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrel annust.

Imetamine

Teatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Enbreli ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbreli puhul teatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasket infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatud sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbreli kasutamisel teatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teatud pantsütopeenias ja väga harvad teatud aplastilisest aneemiast. Enbreli kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmses kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt: Mitemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv: Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata: Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata: Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus
Aeg-ajalt: Angioödeem, urtikaaria, lööve, psoriaasisarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*

Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvaja suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbrelil kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbrelil saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltpimedate ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbrelil saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmise kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiinikume. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi

Enbrel, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneeda.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsiit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrel kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeeni hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrel kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinvastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139)

kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $<1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrelit 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrelit-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrelit manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktiveerumise sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveiidi esinemisest Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus $32 \text{ mg}/\text{m}^2$, millele järgnesid subkutaansed annused $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustavas vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvat tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

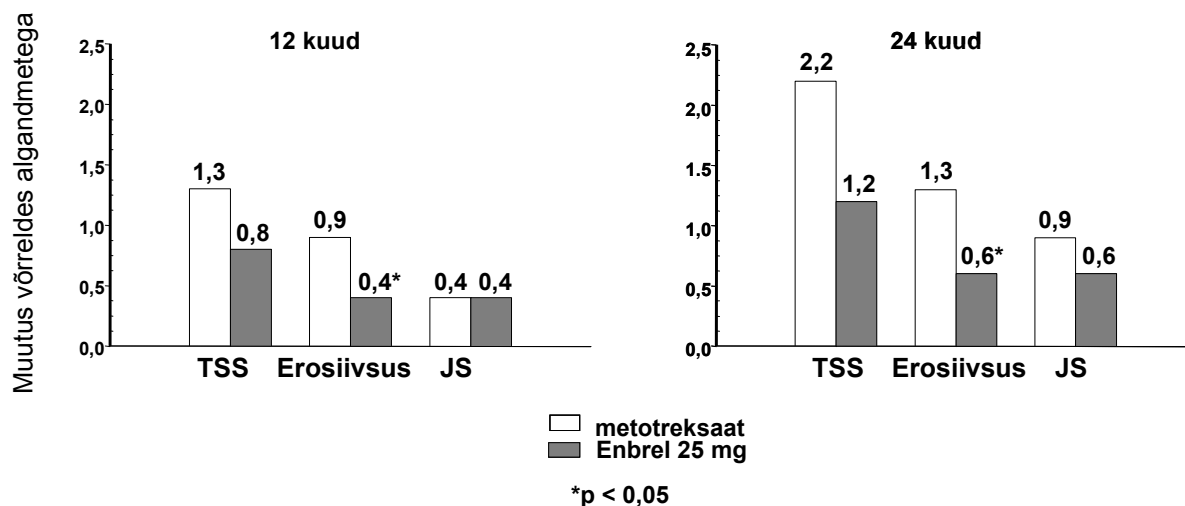
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Ühes randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/ randme ja jala radiograafilise uuring tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

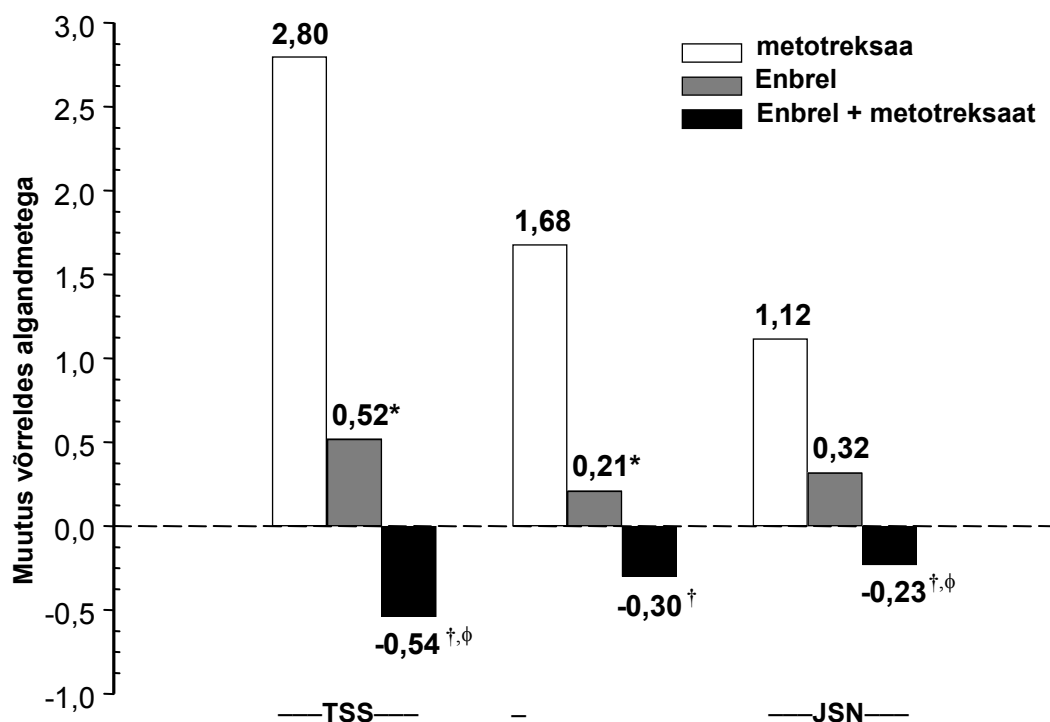
b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused.

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning φ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremaid tulemusi kui kumbki monoterapiat raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= $p < 0,05$ Enbrel vs. metotreksaat, †= $p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning $\phi = p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrelit monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24kuu pärast Enbrelit/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbrelit ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus Enbrelit ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrelit (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas. Kahe Enbrelit ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav). Üks Enbrelit 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe 25 mg/ml süstega.

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka

psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel		
Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbreliga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE=standardne viga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamis skeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saanud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsusindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrel'i ja platseebo vahel

Enbrel'i saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli Enbrel'iga ravitud patsientidel (n=95) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide (n=105) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbrel'iga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 (n=153) ning 1,4 lülisamba skooris (n=154).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrel'i saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrel'i efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrel'i muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrel'i ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel'i (n=57) või platseebole (n=55) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel'i manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrel'i annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----						
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----			
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=164 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=164 nd 24 ^a		25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a					
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamuse patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 3%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p = 0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrel'i, jätkus ka paranemine

(võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbreli monoterapia (n=103), Enbreli ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoterapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrel annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teisestes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrel soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrel efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrel 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli Enbrel ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrel 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel'i rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrel'i nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrel'i manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrel'i manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\max}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\min}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrel'i farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediatrilised patsiendid

Pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuuuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

mannitool (E421)

sahharoos

trometamool

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Keemilist ja füüsilist stabiilsust kasutamisel on demonstreeritud 48 tundi temperatuuril 2°C...8°C pärast lahustamist. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravim kohe ära kasutada. Kui siiski ravimit kohe ei kasutata, on säilitamisajad ja -tingimused kasutaja vastutada ning ei ületa üldjuhul 6 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Lahustatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Pakend sisaldab 2, 4 või 12 viaali ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi.

6.6 Erihoiatused ravimprepaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enbrel lahustatakse enne kasutamist 1 ml süstevees ja manustatakse subkutaanse süstega. Enbrel ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu süsteveega valmistatud lahus tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik (hiljemalt 6 tunni jooksul lahustamisest). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. Enbrelit ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/006

EU/1/99/126/007

EU/1/99/126/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000

Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on 1,7 x 10⁶ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (pulber süstelahuse valmistamiseks). Pulber on valge. Lahusti on läbipaistev värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbrel kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valgu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrel on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala

jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrelit kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrelit manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbrelit süstelahuse pulber lahustada 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbrel'i manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbrel'i kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuurin (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovistele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Sii kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbrel'i manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbrel'i saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrel'i kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbrel'i ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbrel'i manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrel'i ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbrel'i kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrel'i kasutamise seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnunud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvajate tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbrel'iga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas

harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrelit saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrelit saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrelit saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrelit mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrelit manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Seoses Enbrelit kasutamise ja patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on *sclerosis multiplex*'iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrelit määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrelit või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelit pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrelit kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbrelit määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbrelit võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbrelit kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbreliga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrelit või platseebot, ei olnud Enbrelit efektiivne ning Enbreliga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbrelit alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbrelit kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbrelit lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrelit oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbrelit saanud isikute grupis. Enbrelit kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüopoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrelit-ravi alustamist hüopoglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbrelit kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrelit-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiid juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbrel'i ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrel'i kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbrel'iga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrel'i ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrel'i lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrel'i või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrel'i manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbrel'iga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sündidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sündidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalkallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärarengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrel'i ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbrel'iga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrel'i annust.

Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas

lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Enbreli ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toime kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbreli puhul teatatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasketed infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teated on sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbreli kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Enbreli kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt:	Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv:	Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata:	Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata: Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus
Aeg-ajalt: Angioödeem, urtikaaria, lööve, psoriaasisarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*
Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvajat suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbrelil kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbrelil saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltpimedate ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbrelil saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiinikume. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokaliseerimisega), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi Enbrelil, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneada.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud

patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsüit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrel kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeeni hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrel kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüsi uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $< 1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevas alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrelit 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrelit-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrelit manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes katsetes tuvastati neli makrofaagide aktiveeritud sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveiidi esinemisest Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m² kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustavas vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvat tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

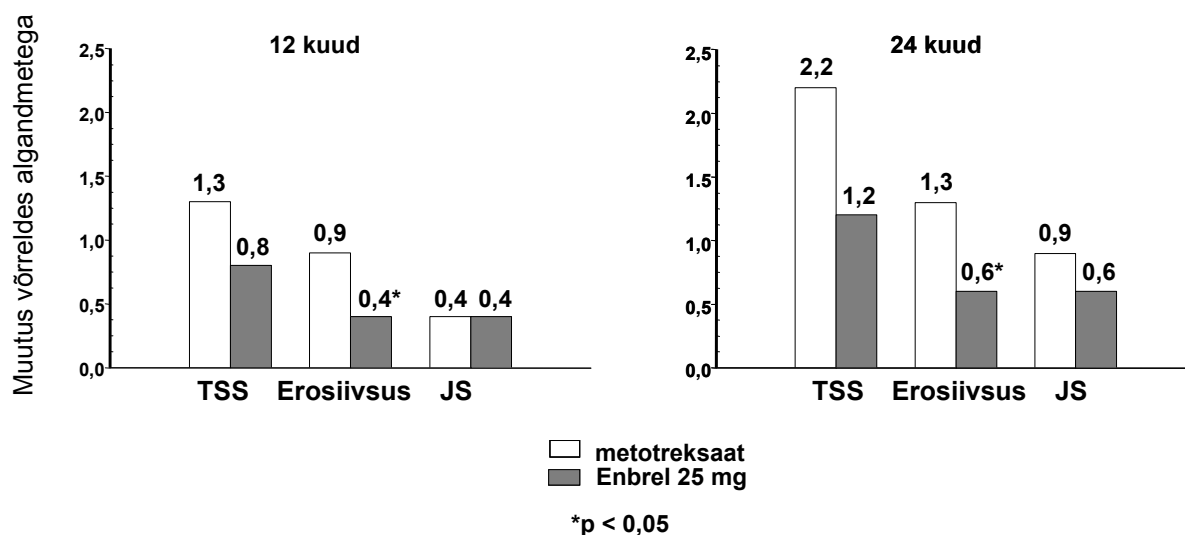
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Kolmandas randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/ randme ja jala radiograafilise uuring tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

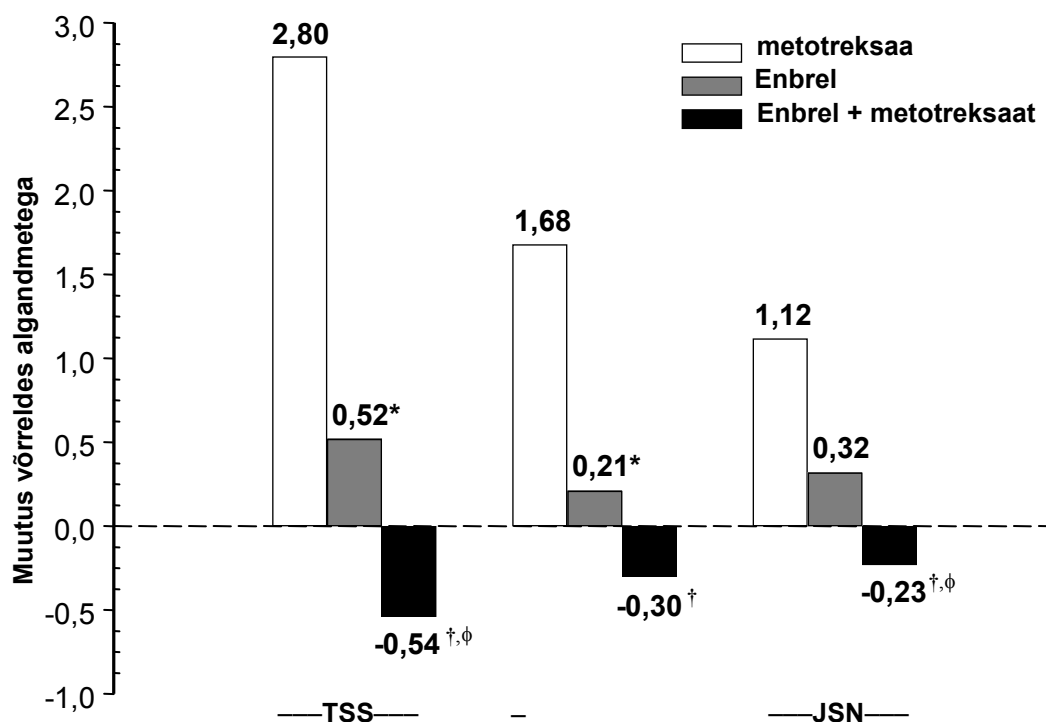
b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremaid tulemusi kui kumbki monoterapiat raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= p<0,05 Enbrel vs. metotreksaat, †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrelit monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus ≤0,5), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrelit/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbrelit ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; p<0,05). Erinevus Enbrelit ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline (p<0,05). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrelit (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas. Kahe Enbrelit ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav). Üks Enbrelit 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe 25 mg/ml süstega.

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥3 turses liigest ja ≥3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka

psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel		
Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbrel'iga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardne viga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamis skeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmane efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsusindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrel'i ja platseebo vahel

Enbrel'i saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli Enbrel'iga ravitud patsientidel ($n=95$) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ($n=105$) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbrel'iga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ($n=153$) ning 1,4 lülisamba skooris ($n=154$).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus terviseiga seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrel'i saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Terviseiga seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrel'i efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrel'i muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrel'i ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel'i ($n=57$) või platseebole ($n=55$) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel'i manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrel'i annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----						
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----			
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=62 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=164 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=64 nd 24 ^a		25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a					
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75

ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p=0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide

grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitutel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbrelit monoterapia (n=103), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoterapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t enteesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrelit annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teisest tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrelit soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12. nädala möödudes oli Enbrelit ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N = 106)	Platseebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel'i rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrel'i nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrel'i manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrel'i manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\text{max}}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrel'i farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediatrilised patsiendid

Pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

mannitool (E421)
sahharoos
trometamool

Lahusti

süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Keemilist ja füüsikalist stabiilsust kasutamisel on demonstreeritud 48 tundi temperatuuril 2°C...8°C pärast lahustamist. Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravim kohe ära kasutada. Kui siiski ravimit kohe ei kasutata, on säilitamisajad ja -tingimused kasutaja vastutada ning ei ületa üldjuhul 6 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahustamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Lahustatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Enbrel'i turustatakse eeltäidetud süstlates, mis sisaldavad süsteveett. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist.

Pakend sisaldab 2, 4 või 12 viaali Enbrel'iga, 2, 4 või 12 eeltäidetud süstalt süsteveega, 2, 4 või 12 nõela, 2, 4 või 12 viaaliadapterit ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enbrel lahustatakse enne kasutamist 1 ml süstevees ja manustatakse subkutaanse süstega. Enbrel ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu süsteveega valmistatud lahus tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik (hiljemalt 6 tunni jooksul lahustamisest). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. Enbrel'i ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/009
EU/1/99/126/010
EU/1/99/126/011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000
Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on 1,7 x 10⁶ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu või kahvatukollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbreli kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valgu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrel on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala

jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Enbrel'i annus pediaatrilistel patsientidel põhineb nende kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata annus täpselt mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbriga ravimpreparaate (vt allpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või rohkem võib annuse määrata püsiannusega eeltäidetud süstlaga või pensüstliga.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrel'i kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrel'i üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrel'i üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrel'i manustatakse subkutaanse süstena (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbrel'i manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbrel'i kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbrel'i manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt

TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbreliga saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbreliga kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbreliga ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbreliga manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbreliga ja anakinra koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbreliga samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbreliga kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Eeltäidetud süstla nõela ümbris sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kumm), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbreliga käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbreliga kasutamise ajal esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnunud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbreliga ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagonistide saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvaja tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi

jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrel kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrel kasutanud patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrel kasutanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrel kasutanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrel mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrel manustamine lõpetada.

Neurooloogilised häired

Seoses Enbrel kasutamisega on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex* iga haigeid, on *sclerosis multiplex* iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrel määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neurooloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrel'i või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrel'i pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrel'i kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbrel'i määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbrel'i võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbrel'i kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbrel'iga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrel'i või platseebot, ei olnud Enbrel' efektiivne ning Enbrel'iga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbrel'i alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbrel'i kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbrel'i lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrel' oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbrel'i saanud isikute grupis. Enbrel'i kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüopglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrel'i-ravi alustamist hüopglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbrel'i kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrel-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveitit juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel
Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbreliga ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrelit kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbreliga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrelit ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelit samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrelit lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrelit või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbreliga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalkallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärarengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrelit ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbreliga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrelit annust.

Imetamine

Teatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Enbrel-ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbrel puhul teatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasket infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatud sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbrel kasutamisel teatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teatud pantsütopeeniast ja väga harvad teatud aplastilisest aneemiast. Enbrel kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmses kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt: Mitemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv: Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata: Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata: Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveiit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus
Aeg-ajalt: Angioödeem, urtikaaria, lööve, psoriaasisarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*

Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvaja suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbrelil kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbrelil saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltpimedate ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbrelil saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiinikume. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi

Enbrel, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurenda.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsiit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topelpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrel kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrel kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinvastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139)

kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $<1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tuisistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrelit 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrelit-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrelit manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktiveerumise sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveiidi esinemisest Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus $32 \text{ mg}/\text{m}^2$, millele järgnesid subkutaansed annused $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuv vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvat tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline toime ja tõhusus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuata aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology, ACR*) ravivastuskriteeriumide järgi.

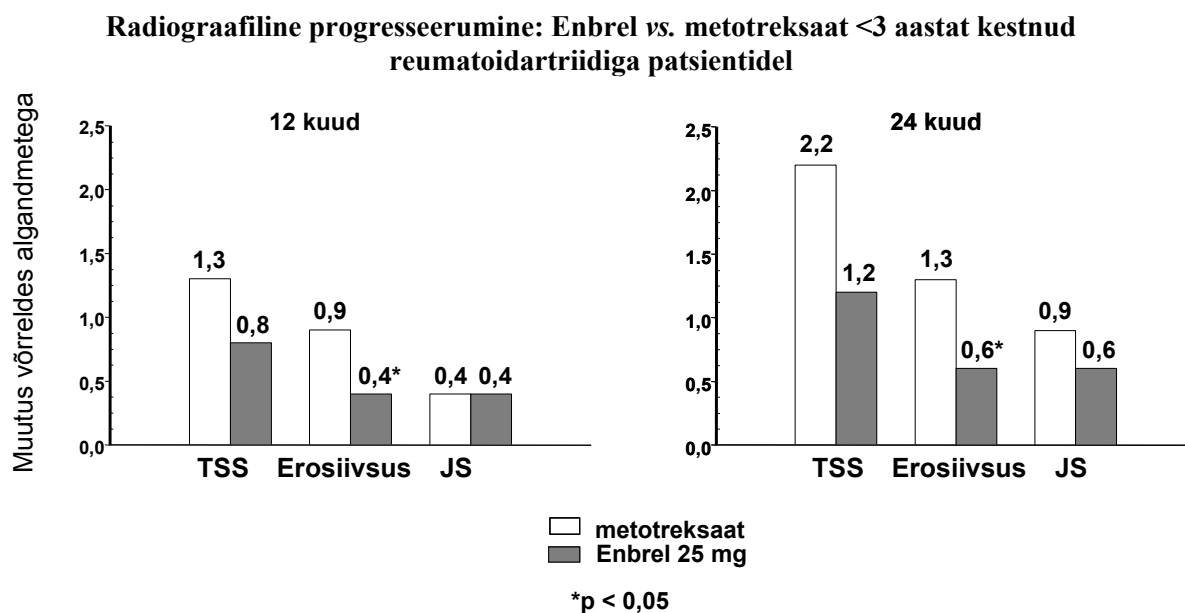
ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taas alustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestva ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Kolmandas randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/ randme ja jala radiograafilise uuring tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoteeraapiana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoteeraapia ja metotreksaadi monoteeraapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

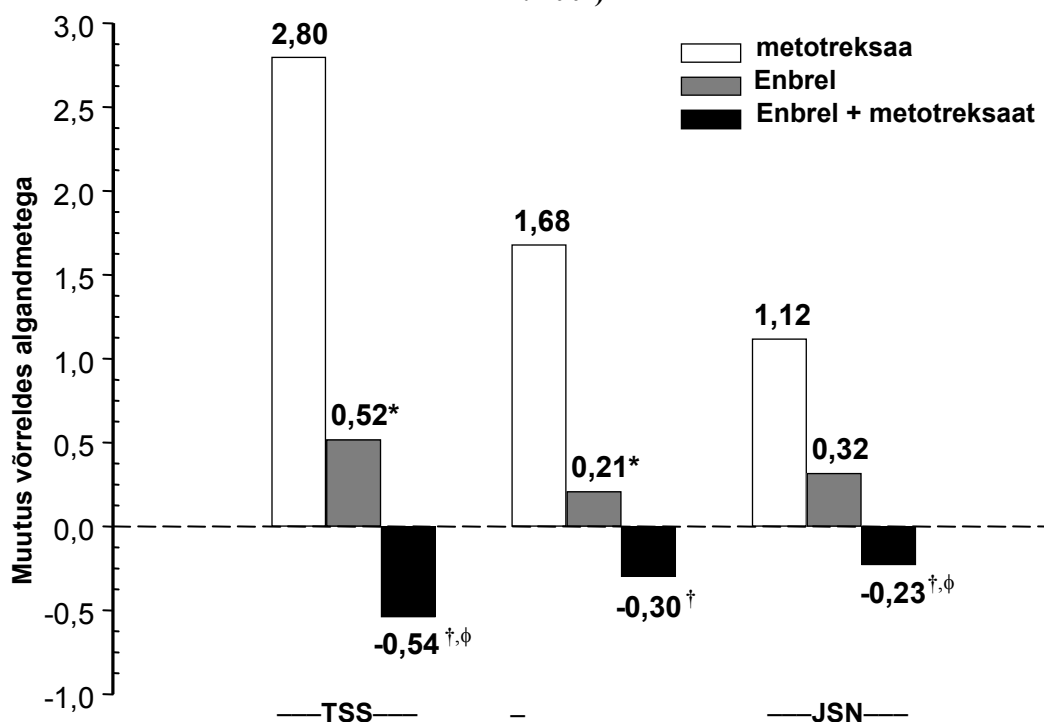
b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused.

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremaid tulemusi kui kumbki monoteeraapia raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuu kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= p<0,05 Enbrel vs. metotreksaat, †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning φ= p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrelit monoterapias olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus ≤ 0,5), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrelit/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbrelit ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; p < 0,05). Erinevus Enbrelit ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline (p < 0,05). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrelit (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topelpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas. Kahe Enbrelit ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav).

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud, topelpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥3 turses liigest ja ≥3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekevad ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) akuloosieriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid ≥2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%),

HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel		
Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbreliga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardne viga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamis skeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsusindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrel'i ja platseebo vahel

Enbrel'i saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli Enbrel'iga ravitud patsientidel (n=95) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide (n=105) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbrel'iga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 (n=153) ning 1,4 lülisamba skooris (n=154).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrel'i saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrel'i efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrel'i muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrel'i ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel'i (n=57) või platseebole (n=55) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel'i manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedate raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrel'i annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----				
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=164 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=164 nd 24 ^a		25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83		
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71		
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64		

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p=0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja

kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbrelit monoteraapia (n=103), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoteraapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrelit annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teisest tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrelit soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli Enbrelit ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel'i rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrel'i nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrel'i manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrel'i manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\max}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\min}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrel'i farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediatrilised patsiendid

Pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuuuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

sahharoos
naatriumkloriid
L-arginiinvesinikkloriid
naatriumvesinikfosfaadi dihidraat
naatriumdivesinikfosfaadi dihidraat
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte hoida sügavkülmas.

Enbrelit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pakend sisaldab 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt Enbreliga ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Nõela kaitse sisaldab kuiva looduslikku kummi (lateks) (vt lõik 4.4). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne süstimist tuleb lasta Enbrelit ühekordsel eeltäidetud süstlal saavutada toatemperatuur (umbes 15 kuni 30 minutit). Selle ajal ei tohi nõela kaitset eemaldada. Lahus peab olema läbipaistev kuni kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/013

EU/1/99/126/014

EU/1/99/126/015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000

Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga eeltäidetud süstal sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on 1,7 x 10⁶ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu või kahvatukollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbrel kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valggu (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrel on saadaval tugevustes 10, 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi

jätkamise ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Enbrel'i annus pediatrilistel patsientidel põhineb nende kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata annus täpselt mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbriga ravimpreparaate (vt allpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või rohkem võib annuse määrata püsiannusega eeltäidetud süstlaga või pensüstliga.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrel'i kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrel'i üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrel'i üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrel'i manustatakse subkutaanse süstena (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbrel'i manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbrel'i kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbrel'i manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt

TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbrelil saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrelit kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbrelit ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutroopenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbrelit manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrelit ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelit samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbrelit kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Eeltäidetud süstla nõela ümbris sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kumm), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrelit käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrelit kasutamise seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrelit ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvajak ja lümfo proliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvajak (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagonistide saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvajate tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvajakid, või ravi

jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvaja tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrelit saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrelit saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrelit saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrelit mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrelit manustamine lõpetada.

Neurooloogilised häired

Seoses Enbrelit kasutamise on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*’iga haigeid, on *sclerosis multiplex*’iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrelit määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriva haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neurooloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrel'i või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrel'i pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrel'i kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbrel'i määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbrel'i võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbrel'i kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbrel'iga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrel'i või platseebot, ei olnud Enbrel' efektiivne ning Enbrel'iga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbrel'i alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbrel'i kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbrel'i lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrel' oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbrel'i saanud isikute grupis. Enbrel'i kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüopglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrel'i-ravi alustamist hüopglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbrel'i kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrel-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveit juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel
Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbreliga ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrelit kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbreliga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrelit ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelit samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrelit lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrelit või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaksineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbreliga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate väärarengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrelit ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbreliga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrelit annust.

Imetamine

Teatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Enbreli ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbreli puhul teatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasketed infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatud sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbreli kasutamisel teatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teatud pantsütopeeniast ja väga harvad teatud aplastilisest aneemiast. Enbreli kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmses kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvjad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt: Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv: Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata: Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata: Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus
Aeg-ajalt: Angioödem, urtikaaria, lööve, psoriaasisarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem

Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erütem, sügelus, valu, turse)*

Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbreliga 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvaja suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbreliga kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbreliga saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhtu teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltperimeetrite ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbreliga saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroidi või suukaudset antihistamiinikumi. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokaliseerimisega), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, Herpes zoster-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede

infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi Enbrelit, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneka.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsiit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrelit kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlikke infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrelit kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel'i samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv <1000/mm³). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevates alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tuisustusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrel'i 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrel'i-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrel'i manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes katsetes tuvastati neli makrofaagide aktiveeritud sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveiidi esinemisest Enbrel'iga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m² kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrel'i kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrel'il puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgele TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuv vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology, ACR*) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja

5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

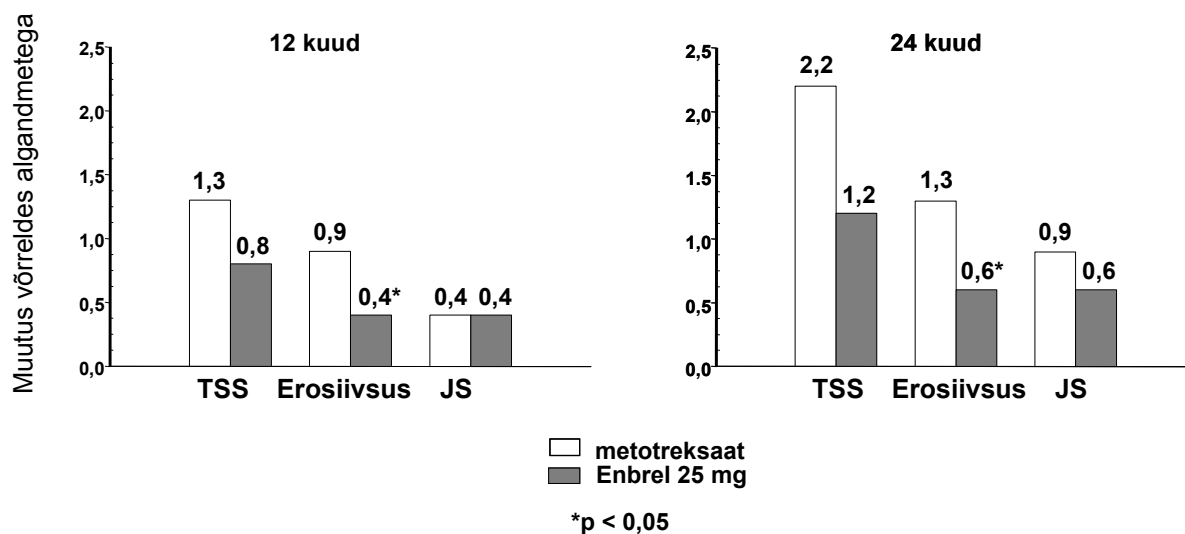
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taas alustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Kolmandas randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafilise uuringu tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapiiana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

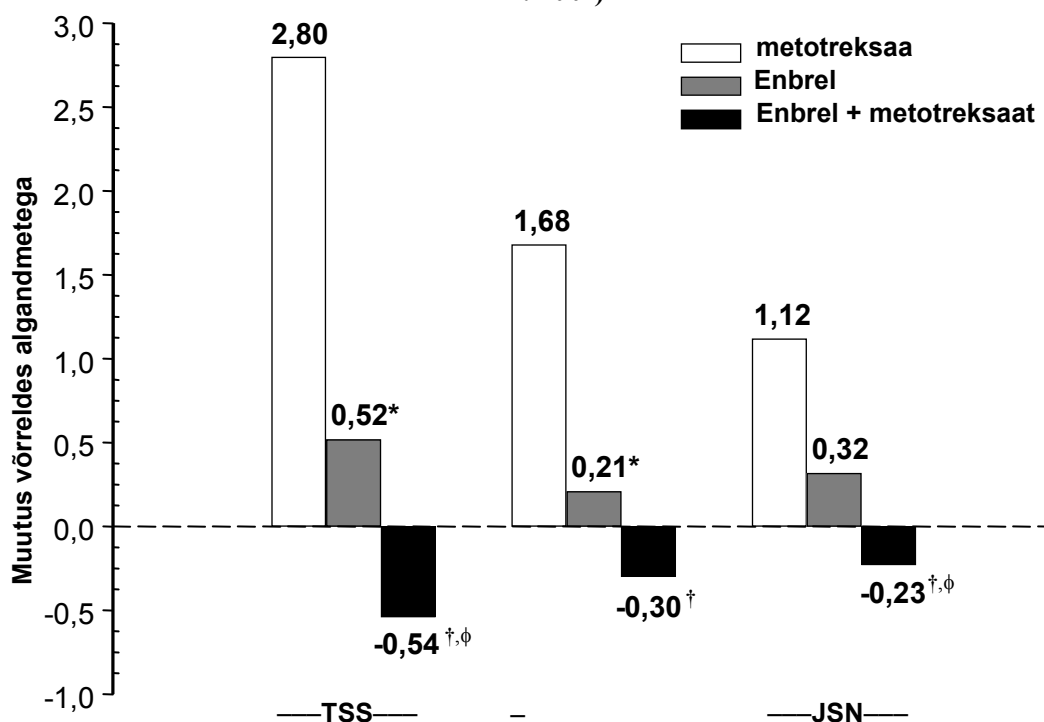
b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused.

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremad tulemused kui kumbki monoterapia raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuu kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: * = $p < 0,05$ Enbrel vs. metotreksaat, [†] = $p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ = $p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrelit monoterapias olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrelit/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbrelit ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus Enbrelit ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrelit (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas. Kahe Enbrelit ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav). Üks Enbrelit 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe 25 mg/ml süstega.

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekeused ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%),

HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel		
Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbreliga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeerset liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE=standardne viga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumotoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamis skeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmase efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saanud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrelile ja platseebo vahel

Enbrelit saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtaasemelt oli Enbreliga ravitud patsientidel ($n=95$) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ($n=105$) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbreliga ravitud patsientidel keskmine muutus algtaasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ($n=153$) ning 1,4 lülisamba skooris ($n=154$).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtaasemega enamikus terviseiga seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrelit saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Terviseiga seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrelit efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrelit muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrelit ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsuse näitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrelit ($n=57$) või platseebole ($n=55$) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrelit manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrelit annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----						
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----			
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=164 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=164 nd 24 ^a		25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a					
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p=0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja

kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbrelit monoteraapia (n=103), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoteraapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrelit annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teisestes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrelit soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12. nädala möödudes oli Enbrelit ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel'i rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrel'i nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrel'i manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrel'i manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\max}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\min}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrel'i farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediatrilised patsiendid

Pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuuuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

sahharoos
naatriumkloriid
L-arginiinvesinikkloriid
naatriumvesinikfosfaadi dihidraat
naatriumdivesinikfosfaadi dihidraat
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte hoida sügavkülmas.

Enbrelit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist süstalt (I tüüpi klaas) roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pakend sisaldab 2, 4 või 12 eeltäidetud süstalt Enbreliga ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Nõela kaitse sisaldab kuiva looduslikku kummi (lateks) (vt lõik 4.4). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne süstimist tuleb lasta Enbrelit ühekordsel eeltäidetud süstlal saavutada toatemperatuur (umbes 15 kuni 30 minutit). Selle ajal ei tohi nõela kaitset eemaldada. Lahus peab olema läbipaistev kuni kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/016

EU/1/99/126/017

EU/1/99/126/018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000

Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahus pensüstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga pensüstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on 1,7 x 10⁶ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu või kahvatukollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele, sh metotreksaadile (välja arvatud vastunäidustuse puhul).

Enbreli võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raskekujulise, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, kes eelnevalt ei ole saanud ravi metotreksaadiga.

On näidatud, et Enbrel üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbrel kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kes ei ole piisavalt allunud haiguse kulgu modifitseerivatele reumavastastele ravimitele. On tõendatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile.

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Radiograafilise leiuta raske aksiaalse spondüloartriidi ravi täiskasvanutel, kellel esinevad põletiku objektiivsed tunnused, millele viitavad C-reaktiivse valguga (CRV) taseme tõus ja/või magnetresonantstomograafia (MRT) leiud, ning kellel haigus ei ole piisavalt allunud ravile mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d).

Naastuline psoriaas

Keskmise raskusega kuni raskekujulise naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Enbrelit pensüstel on saadaval tugevusega 50 mg. Enbrelit muud esitsuviisid on saadaval tugevustega 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas, alternatiivselt on näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda nende patsientide puhul, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne.

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajadusel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Enbreliga tuleb jätkata kuni

paranemise saavutamiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse suhtes samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Enbrel annus pediaatrilistel patsientidel põhineb nende kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata annus täpselt mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbriga ravimpreparaate (vt allpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või rohkem võib annuse määrata püsiannusega eeltäidetud süstlaga või pensüstliga.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg tugevust viaali.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrelit kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbreliga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrelit manustatakse subkutaanse süstena (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Pensüstli MYCLIC kasutamine Enbrelit süstimiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbrel kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbrel manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbrel kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälisest tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Sii kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes.

Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbrel'i manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbrel'iga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbrel'i saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrel'i kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbrel'i ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbrel'i manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrel'i ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbrel'i kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Pensüstli nõela kork sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kumm), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrel'i käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrel'i kasutamise seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnunud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud

leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvajate tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvajaid, või ravi jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel \leq 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvajaid, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvajaid, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvajaid. Pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrelit saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrelit saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrelit saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrelit mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbreliga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesis patsientide ravimisel Enbreliga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrelit manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Seoses Enbrelit kasutamisega on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiidid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*’iga haigeid, on *sclerosis*

multiplex'iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrelil määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrelil või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelil pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrelil kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbrelil määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbrelil võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbrelil kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbreliliga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrelil või platseebot, ei olnud Enbrelil efektiivne ning Enbreliliga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbrelil alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbrelil kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbrelil lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrelil oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste

(mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbrelil saanud isikute grupis. Enbrelil kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüpoplükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrelil-ravi alustamist hüpoplükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbrelil kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrel-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiiit juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbreliga ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbrelit kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbreliga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbrelit ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatsepti ja Enbrelit samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrelit lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrelit või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaktsineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbreliga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja külikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sündidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sündidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvaltoimete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate vääramistite esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrelit ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbreliga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrel'i annust.

Imetamine

Teatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmisest saadavat kasu lapsele ja Enbrel'i ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbrel'i puhul teatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatud on sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbrel'i kasutamisel teatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teatud pantsütopeenias ja väga harvad teatud aplastilisest aneemiast. Enbrel'i kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

- | | |
|------------|--|
| Väga sage: | Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)* |
| Aeg-ajalt: | Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* |

Harv: Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja *Legionella*)*
Teadmata: *Listeria*, B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt: Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv: Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata: Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: Trombotsütopeenia
Harv: Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv: Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage: Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv: Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata: Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv: Krambid
Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu *sclerosis multiplex*’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvi põletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv: Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus

Aeg-ajalt:	Angioödeem, urtikaaria, lööve, psoriaas, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)
Harv:	Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Väga harv:	Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv:	Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom
-------	---

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage:	Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*
Sage:	Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvaja suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbrelil kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbrelil saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhust teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltperimeetrite ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbrelil saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiinikume. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenoosset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine

infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokaliseerimisega), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi Enbrelit, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneeda.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsiit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbrelit kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlikke infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbrelit kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüsi uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardiolipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgsel on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel'i samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv <1000/mm³). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevas alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tuisistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrel'i 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrel'i-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrel'i manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes katsetes tuvastati neli makrofaagide aktiveeritud sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveiidi esinemisest Enbrel'iga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m² kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed neljast randomiseeritud ja kontrollitud uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsientidel, ühest uuringust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanutel, neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ja ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 või 25 mg Enbrelit või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides

Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

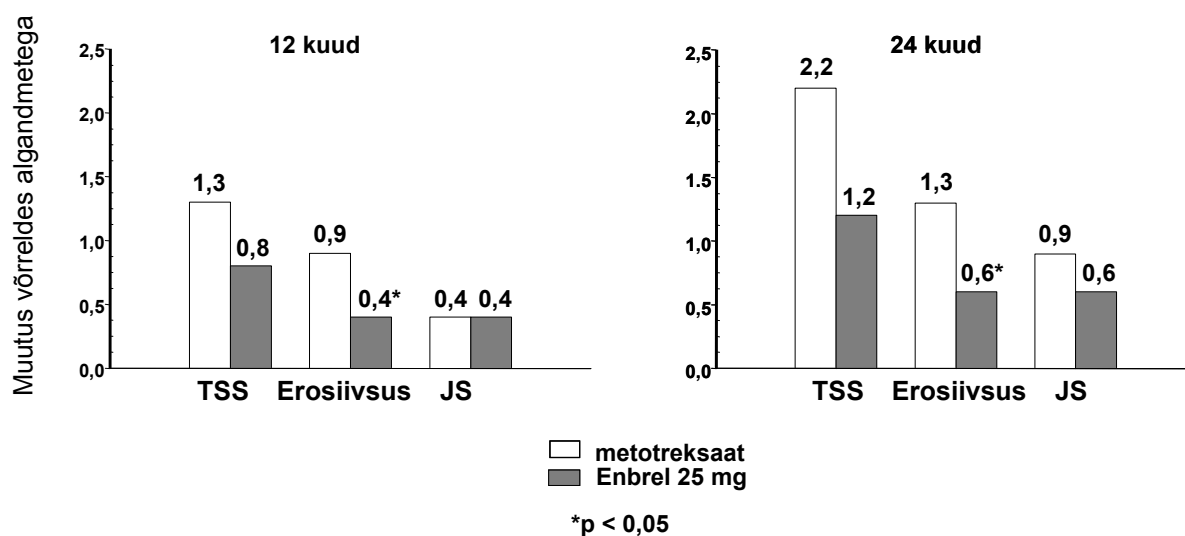
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbreliga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrelit manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taaslustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestva ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Kolmandas randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrelit manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrelit manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafilise uuringu tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saavutanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapiiana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

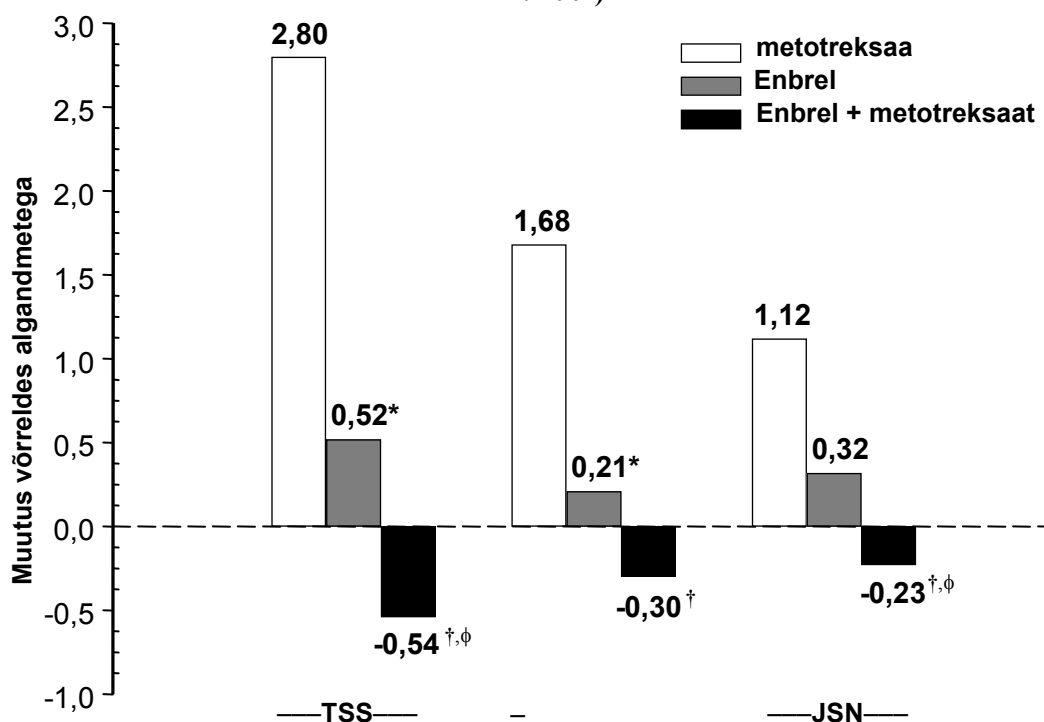
b: Keskmised haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtused.

c: Remissiooni korral DAS <1,6

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremad tulemused kui kumbki monoteeraapia raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuu kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= $p < 0,05$ Enbrel vs. metotreksaat, †= $p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning $\phi = p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrel'i monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrel'i monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrel'i/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbrel'i ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus Enbrel'i ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrel'i (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas. Kahe Enbrel'i ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav). Üks Enbrel'i 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe 25 mg/ml süstega.

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalsete interfalangeaalliigeste haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekeused ning esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%),

HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrelit (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimeda uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel		
Psoriaatilise artriidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n=104	Enbrel ^a n=101
ACR 20		
3. kuu	15	59 ^b
6. kuu	13	50 ^b
ACR 50		
3. kuu	4	38 ^b
6. kuu	4	37 ^b
ACR 70		
3. kuu	0	11 ^b
6. kuu	1	9 ^c
PsARC		
3. kuu	31	72 ^b
6. kuu	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrelit subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Nende psoriaatilise artriidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõikide haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Psoriaatilise artriidiga patsientide ravimisel Enbreliga oli funktsionaalsuse indeks kõikides ajapunktides oluliselt paranenud, võrreldes platseeboga ($p < 0,001$).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafia tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muudatustega Total Sharp Score (TSS) 12. kuul. Analüüsis, milles loeti haigus progresseerunuks kõikidel patsientidel, kes mingil põhjusel uuringust välja langesid, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus $\leq 0,5$) 12. kuul Enbrelit rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, $p \leq 0,001$). Enbrelit mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeerset liigesekahjustuste aeglustumist.

Total Sharp Score keskmine (SE) muutus aastas

Aeg	Platseebo (n=104)	Etanertsept (n=101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardne viga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltõmmedal perioodil füüsiline funktsioon ja see tulemus püsis ka pikemaajalise ravi ajal kestusega kuni 2 aastat.

Enbrel'i efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole uuritud patsientide vähese arvu tõttu piisavalt tõendeid.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonis efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltõmmedas uuringus, mis võrdlesid Enbrel'i 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said Enbrel-ravi. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg Enbrel'i (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmane efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) 4-st valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik). Teistes valdkondades haiguse süvenemist ei leitud. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

2 nädalat pärast ravi alustamist osutus Enbrel-ravi võrreldes platseeboga oluliselt efektiivsemaks ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 põhjal hinnatuna.

Platseebo-kontrollitud uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel		
	Patsientide protsent	
Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Platseebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel vs. platseebo		
b: p=0,002, Enbrel vs. platseebo		

Nende anküloseeriva spondüliidiga patsientide hulgas, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuks. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) manustatuna üks kord nädalas versus 25 mg Enbrelit manustatuna kaks korda nädalas ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamiskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrelit üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmane efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 14. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

Võrreldes platseeboga andis Enbrel statistiliselt olulise paranemise valdkondades ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6. Oluline paranemine leiti ka ASAS-i osalises remissioonis ja BASDAI 50-s. 12. nädala tulemused on esitatud allolevas tabelis.

Efektiivsuse tulemused platseebokontrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal

Topeltpime kliiniline ravivastus 12. nädalal	Platseebo N=106...109*	Enbrel N=103...105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüoartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$, vastavalt Enbrel'i ja platseebo vahel

Enbrel'i saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli Enbrel'iga ravitud patsientidel ($n=95$) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ($n=105$) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel Enbrel'iga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ($n=153$) ning 1,4 lülisamba skooris ($n=154$).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervise seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Enbrel'i saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel ilmnes kliiniline ravivastus esimesel visiidil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks, vastavalt modifitseeritud New Yorki radioloogilise klassi järgi.

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel "ravivastus puudub", on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui "hea") või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrel'i efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrel'i muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrel'i ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgemalt (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel'i ($n=57$) või platseebole ($n=55$) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel'i manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrel'i annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati

platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----		
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----		Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----	
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12		50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a			
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrelit kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbrelit annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbrel'i ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbrel'i kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbrel'i-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p=0,007$). Enbrel'iga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja

kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbrelit monoteraapia (n=103), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoteraapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrelit annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teisestes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrelit soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12. nädala möödudes oli Enbrelit ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang.

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga.

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrelit 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel'i rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrel'i nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrel'i manustamisel üks kord nädalas ($n=21$) ja 25 mg Enbrel'i manustamisel kaks korda nädalas ($n=16$) vastavalt: $C_{\text{max}}=2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}}=1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse 50 mg Enbrel'i üks kord nädalas ($N=154$) puhul ja $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg Enbrel'i kaks korda nädalas ($N=148$).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbrel'i farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Eakad

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni analüüsi populatsiooni farmakokineetika uuringutes kõrge vanuse mõju uurimiseks. Leiti, et ravimi kliirens ja jaotuvusruumala olid 65...87-aastaste patsientide grupis ning alla 65-aastaste patsientide grupis sarnased.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediatrilised patsiendid

Pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbrelit hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuuuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

sahharoos
naatriumkloriid
L-arginiinvesinikkloriid
naatriumvesinikfosfaadi dihidraat
naatriumdivesinikfosfaadi dihidraat
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte hoida sügavkülmas.

Enbrelit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Hoida pensüstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pensüstel (MYCLIC), mis sisaldab eeltäidetud süstalt Enbreliga. Pensüstlis sisalduv süstal on läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest 27 G nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pensüstli nõela kork sisaldab kuiva looduslikku kummi (lateksi derivaat). Vt lõik 4.4.

Pakend sisaldab 2, 4 või 12 pensüstlit Enbreliga ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enne süstimist tuleb lasta Enbrelit ühekordsel pensüstlil saavutada toatemperatuur (umbes 15 kuni 30 minutit). Selle ajal ei tohi nõela kaitset eemaldada. Lahus peab olema vaateaknast vaadeldes läbipaistev kuni kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Pensüstli MYCLIC kasutamine Enbrelit süstimiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000
Viimane müügiloa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 10 mg etanertsepti. Pärast lahustamist sisaldab lahus etanertsepti 10 mg/ml.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril. Etanertsept on kimäärse proteiini dimeer, mis on saadud geneetiliselt, liites ekstratsellulaarset ligandi siduva inimese tuumornekroosifaktori retseptor-2 (TNFR2/p75) domeeni inimese IgG1 Fc-domeeniga. Nimetatud Fc-komponent sisaldab sidumiskohti, CH₂- ja CH₃-regioone, kuid mitte IgG1 CH₁-regiooni. Etanertsept koosneb 934 aminohappest ning selle molekulmass on ligikaudu 150 kilodaltonit. Etanertsepti spetsiifiline aktiivsus on $1,7 \times 10^6$ ühikut/mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (pulber süstelahuse valmistamiseks).

Pulber on valge. Lahusti on läbipaistev värvitu vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud metotreksaadile või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui haigus ei ole piisavalt allunud tavapärasele ravile või kui patsient ei ole seda talunud.

Enbrel'i kasutamist ei ole uuritud alla 2-aastastel lastel.

Pediaatriline naastuline psoriaas

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid muid raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbrel-ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima juveniilse idiopaatilise artriidi või pediaatrilise naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart.

Annustamine

Eripopulatsioonid

Neeru- ja maksakahjustus
Annust ei ole vaja kohandada.

Lapsed

10 mg tugevust kasutatakse lastel, kellele on määratud 10 mg või vähem. Iga Enbrel'i 10 mg vial tuleks kasutada üks kord ühel patsiendil, allesjäänud lahus tuleb hävitada.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Formaalseid kliinilisi uuringuid 2- ja 3-aastastel lastel ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on 2- ja 3-aastastel lastel sarnane täiskasvanute ning 4-aastaste ja vanemate laste omaga, kui annustada Enbrel'i kord nädalas 0,8 mg/kg subkutaanselt (vt lõik 5.1).

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel alla 2-aastastel lastel Enbrel'i üldjuhul ei kasutata.

Pediaatriline naastuline psoriaas (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Kui patsiendil ei teki 12 nädalaga ravivastust, tuleb ravi katkestada.

Kui on näidustatud ravi kordamine Enbrel'iga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta Enbrel'i üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Enbrel'i manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbrel'i süstelahuse pulber lahustada 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Enbrel-ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbrel'iga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7 kuni 300 tundi).

Seoses Enbreliga kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8). Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste müooside esinemist).

Patsienti, kellel Enbrel-ravi ajal tekib uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbreliga manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbreliga kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Enbrel-ravi määramisel korduvate või krooniliste infektsioonide anamneesiga, samuti infektsiooni teket soodustavate kaasuvate haigustega (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet) patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Tuberkuloos

Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälisist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Enbreliga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi võtmist koos tuberkuloosi põdemise või võimalike tuberkuloosiga kokkupuutumistega ning varasemat ja/või hetkel saadavat immuunsupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad olla kohaldatavad kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi hoiatuskaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Enbreliga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega enne ravi alustamist Enbreliga ning vastavalt kohalikele soovistele. Sellisel juhul tuleb Enbreliga ravimise kasulikkuse ja ohtude suhet väga hoolikalt kaaluda.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv köha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samaaegselt saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Enbreliga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Enbreliga manustamisel eelnevalt B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Enbreliga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Enbreliga saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbreliga kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Enbreliga ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult Enbreliga manustamisega. Kuna see kombinatsioon ei ole

üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata Enbrelit ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelit samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Enbrelit kasutamise käigus on sageli tekkinud allergilisi reaktsioone. Tõsiste allergiliste reaktsioonidena on esinenud ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel-ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Immunosupressioon

TNF-antagonistide, sh Enbrelit kasutamisega seoses esineb infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaste organismisüsteemide kaitsemehhanismide nõrgenemise võimalus, kuna TNF vahendab põletiku ja rakulise immuunvastuse kujunemist. Enbrel-ravi uuringus 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendiga ei ilmnenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleks Enbrel-ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrelit ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Soliidsed ja hematopoetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

Turustamisjärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) (vt lõik 4.8).

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrollitud osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagonistide saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turustamisjärgsel perioodil on TNF-antagonistidega ravitud patsientidel esinenud leukeemia juhtumeid. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonrisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloome- või soliidsete kasvajate tekkimist. TNF-antagonistidega ravi kaalumisel patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamise kaalumisel patsientide puhul, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sealhulgas Enbreliga ravitud lastel, noorukitel ja (kuni 22-aastastel) noortel täiskasvanutel (ravi alustamisel ≤ 18 aasta vanused) on esinenud turustamisjärgsel perioodil pahaloomulisi kasvaja, millest osa on surmaga lõppenud. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoom- ja mittemelanoom-nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turustamise järel esinenud merkelirakk-

kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrollitud kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrel'i kasutanud patsientidel rohkem mittemelanoom-nahavähi juhte kui kontrollrühma kuulunud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientide puhul.

Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbrel'iga ei tohi elustekitajat sisaldavat vaktsiini kasutada. Enbrel'i saavate patsientide kohta puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elustekitajat sisaldava vaktsiini manustamisega. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkide vastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik Enbrel'i saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkide vastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnedel Enbrel'i saanud patsientidel antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes Enbrel'i mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Antikehade teke

Enbrel-ravi võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Enbrel'iga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud letaalselt. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Enbrel'iga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Enbrel-ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teostada täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Enbrel'i manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Seoses Enbrel'i kasutamisega on patsientidel harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on väga harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroomi, kroonilist põletikulist demüeliniseerivat polüneuropaatiat, demüeliniseerivat polüneuropaatiat ja multifokaalset motoorset neuropaatiat). Kuigi kliinilised uuringud Enbrel'iga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on *sclerosis multiplex*'iga patsientide uuringud teiste TNF antagonistidega näidanud haiguse ägenemist. Enbrel'i määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb eelnevalt hoolikalt hinnata ravi riski ja kasu suhet, sealhulgas teostada neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

Ühes kaks aastat kestnud kontrollitud kliinilises uuringus reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel ei täheldatud Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrel'i või metotreksaadi monoterapiauuringutes esinevatele. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrel'i pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haiguse kulgu modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole kindlaks tehtud.

Enbrel'i kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus

Südame paispuudulikkusega patsientide puhul peab Enbreli määramisel olema ettevaatlik. Turustamisjärgselt on teatatud Enbreli võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (<0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid Enbreli kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi Enbreliga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus 48 hospitaliseeritud patsiendiga, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbreli või platseebot, ei olnud Enbrel efektiivne ning Enbreliga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Enbreli alkohoolse hepatiidi raviks kasutada. Arst peab olema ettevaatlik Enbreli kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebo-kontrollitud uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said Enbreli lisaks standardteraapiale (tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) keskmise ravi pikkusega 25 kuud, ei leitud tõendeid, et Enbrel oleks Wegeneri granulomatoosi korral efektiivne. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem Enbreli saanud isikute grupis. Enbreli kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüpopglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbreli-ravi alustamist hüpopglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravi vähendamise.

Eripopulatsioonid

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel Enbreli kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Pediaatrilisi patsiente on võimaluse korral soovitatav enne Enbrel-ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

Põletikuline soolehaigus ja uveiiit juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, keda raviti Enbreliga, esines põletikulist soolehaigust ja uveiiti (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

Täiskasvanud patsientidel, keda on samaaegselt ravitud Enbreli ja anakinraga, on ilmnenud suurem tõsiste infektsioonide esinemissagedus, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega (varasemad andmed).

Topeltpimedas platseebo-kontrollitud kliinilises uuringus, kus täiskasvanud patsientidele, keda eelnevalt raviti metotreksaadiga, manustati nii Enbreli kui anakinrat, avastati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutroopenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbreliga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbreli ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja Enbrel'i samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said säilitusannustes sulfasalasiini, täheldati Enbrel'i lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbrel'i või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Mittekoostoimed

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrel'i manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vt vaksineerimisteavet lõigus 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada sobivat kontratseptsiooni, et vältida rasestumist ravi ajal Enbrel'iga ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud järglastele. Vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (kohandatud riskisuhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekallete konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnult sündide ega väiksemate vääringute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Enbrel'i ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud naispatsientide imikute vereseerumist, kui neid naispatsiente raviti raseduse ajal Enbrel'iga. Selle kliiniline toime on teadmata, kuid imikutel võib olla suurenenud nakkusoht. Elusvaktsiine ei soovitata manustada imikutele tavaliselt 16 nädala jooksul pärast ema viimast Enbrel'i annust.

Imetamine

Teatatud on etanertsepti imendumisest rinnapiima pärast subkutaanset manustamist. Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Kuna immunoglobuliinid ja paljud ravimid võivad erituda rinnapiima, peab otsustama, kas lõpetada imetamine või Enbrel-ravi imetamise ajaks, kaaludes rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Enbrel'i ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Prekliinilised andmed etanertsepti peri- ja postnataalse toksilisuse kohta ning etanertsepti toimete kohta viljakusele ja üldisele reproduktiivsusele ei ole kättesaadavad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega. Erinevused täiskasvanutega võrreldes ja muud kaalutlused on toodud järgnevas alalõikudes.

Seda liiki nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaste patsientidega, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavate laste populatsioonis. Kirjeldati järgnevaid raskekujulisi kõrvaltoimeid: tuulerõuged aseptilise meningiidi sümptomitega, mis paranes tuisistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, I tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4...17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) Enbrel'i 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane avatud uuringuga, mis viidi läbi 58 patsiendil 12-kuulise pikendatud kestusega avatud teraapia käigus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrel'i-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kergekujulised. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendi hulgas, kellele Enbrel'i manustati 3 kuu vältel, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktiveerumise sündroomi juhtumit.

Turustamisjärgsetest allikatest on teatatud põletikulise soolehaiguse ja uveiidi esinemisest Enbrel'iga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, sealhulgas väga vähestel juhtudel ka uuesti manustamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel

48-nädalases uuringus 211 pediaatrilise naastulise psoriaasiga lapsega vanuses 4 kuni 17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutega täheldatud kõrvaltoimetega.

Täiskasvanud

Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (nagu valu, turse, sügelus, punetus ja punktsioonikoha verejooks), infektsioonid (nagu ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, põie- ja nahainfektsioonid), allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbrel'i puhul teatatud rasketest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi eest. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbrel'iga ravitud patsiendil sajast. Teated on sisaldanud surmaga lõppevaid ning eluohtlikke infektsioone ja sepsist. Samuti on Enbrel'i kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoomist).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Enbrel'i kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliiniliste uuringute ja müügiloa saamise järgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnis kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid:

Väga sage:	Infektsioonid (sealhulgas ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiit, tsüstiit, dermatiit)*
Aeg-ajalt:	Ägedad infektsioonid (sealhulgas pneumoonia, tselluliit, septiline artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)*
Harv:	Tuberkuloos, oportunistlikud infektsioonid (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i>)*
Teadmata:	<i>Listeria</i> , B-hepatiidi taasaktiveerumine

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Aeg-ajalt:	Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)
Harv:	Lümfoom, melanoom (vt lõik 4.4)
Teadmata:	Leukeemia, merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4)

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt:	Trombotsütopeenia
Harv:	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia*
Väga harv:	Aplastiline aneemia*

Immuunsüsteemi häired:

Sage:	Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade moodustumine*
Aeg-ajalt	Süsteemne vaskuliit (sealhulgas antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)
Harv:	Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sealhulgas angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos
Teadmata:	Makrofaagide aktiveerumise sündroom*, dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Närvisüsteemi häired:

Harv:	Krambid Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu <i>sclerosis multiplex</i> ’i või lokaalsete demüeliniseerivate seisundite nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4)
Väga harv:	Perifeersed demüeliniseerivad nähud, sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: Uveit, skleriit

Südame häired:

Harv: Südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Aeg-ajalt: Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: Maksaensüümide tõus, autoimmuunne hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Pruuritus

Aeg-ajalt: Angioödem, urtikaaria, lööve, psoriaasarnane lööve, psoriaas (kaasa arvatud uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline), peamiselt peopesades ja jalataldadel)

Harv: Kutaanne vaskuliit (sh leukotsütoklastiline vaskuliit), Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem

Väga harv: Toksiline epidermaalne nekrolüüs

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv: Subakuutne naha erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: Süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)*

Sage: Palavik

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

† Vt eespool alalõiku „Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel”.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai Enbreliga 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aasta jooksul, seejuures 231 patsienti said aktiivse kontrolliga uuringus 2 aasta jooksul Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Täheldatud kasvaja suhe ja esinemissagedus vastas oodatule antud populatsioonis. 240-l psoriaatilise artriidiga patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud Enbreliga kliinilise uuringu käigus avastati kaks pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati Enbreliga saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoom-nahavähi juhtu teatati 2711 naastulise psoriaasiga patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga topeltpimedate ja avatud uuringute käigus kuni 2,5 aasta jooksul.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti Enbreliga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sh rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom) on teatatud ka ravimi turustamisjärgsel perioodil (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem Enbreliga saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli umbes 3...5 päeva. Enbrel-ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudselt antihistamiinikume. Lisaks ilmesid mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrollitud uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l Enbreliga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebo-kontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevate, eluohtlike või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonide) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (kahtlustatav), gastroenteriit, B-hepatiit, *Herpes zoster*-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, püelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi Enbreliga, metotreksaati ning Enbrel/metotreksaat-kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Ei ole siiski võimalik välistada, et Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suureneeda.

Naastulise psoriaasiga patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebo-kontrollitud uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses Enbreliga ravitud või platseebot saanud patsientide vahel. Enbreliga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsiit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Enbreliga kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeeni hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, kongestiivne südamepuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul Enbrel-ravi alustamisest (vt lõik 4.4). Enbrel-ravi võib sepsisega patsientidel suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh vöötohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbreliga kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Kontsentratsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turustamisjärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest üle kogu maailma invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhtudest patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhtudest oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüse uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal Enbreliga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientide arvuga (5%). Patsientide arv, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbreliga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbreliga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbreliga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt platseeboga ravitud patsientidele. Pikaajalise Enbrel-ravi toime autoimmuunsete haiguste tekkimise osas on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane subakuutse luupuse nahavormile või diskoidsele luupusele.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

Turustamisjärgselt on teatatud pantsütopeenia ja aplastilise aneemia juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Turustamisjärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrel samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbrel-raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $< 1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Vt ülal *Ohutusprofili kokkuvõtte*.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriidiga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annusetase oli intravenoosne küllastusannus $32 \text{ mg}/\text{m}^2$, millele järgnesid subkutaansed annused $16 \text{ mg}/\text{m}^2$ kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbrelit kaks korda nädalas 3 nädala jooksul. Mingeid kõrvaltoimeid ei tekkinud. Enbrelil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- α) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide

sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinna retseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvad vormis. Lahustuv TNFR arvatakse reguleerivat TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest raku pinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine raku pinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline tõhusus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, ühest uuringust naastulise psoriaasiga pediaatrilistel patsientidel, neljast uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel ja neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilised patsiendid

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsega, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotreksaadiga või patsiendid ei talunud metotreksaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni (<0,2 mg/kg päevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmses 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbrel-ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt 2 põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l 69-st patsiendist (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt Enbrel'i, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p=0,007$). Enbreliga ravitud patsientide grupis ägenes haigus keskmiselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel keskmiselt 28 päeva möödudes. Mõnedel patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravitoime ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa ning kellele manustati jätkuvalt Enbrel'i, jätkus ka paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust), erinevalt platseeboga ravitud patsientidest, kellest ühelgi paranemist ei toimunud.

58 pediaatrilist patsienti (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) eelpool kirjeldatud uuringust jätkas Enbrel-ravi avatud ohutuse jätku-uuringus kuni 10 aasta jooksul. Pikaajalisel kasutamisel ei suurenenud tõsiste kõrvaltoimete ja tõsiste infektsioonide arv.

Enbreli monoterapia (n=103), Enbrel ja metotreksaadi kombinatsiooni (n=294) või metotreksaadi monoterapia (n=197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud 594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2...3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus raviti 60-t laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2...4, 23 patsienti vanuses 5...11 ja 22 patsienti vanuses 12...17 aastat), 38-t entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) ning 29-t psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12...17 aastat) Enbrel annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Puuduvad uuringud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientide kohta, mis näitaksid Enbreliga ravi jätkamise efektiivsust neil, kel ei tekkinud kliinilist paranemist 3 kuu vältel ravi alustamisest. Peale selle ei ole läbi viidud uuringuid, kus oleks hinnatud Enbrel soovitatava annuse vähendamise või kasutamise lõpetamise toimet pärast pikaajalist kasutamist juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Enbrel efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 pediaatrilise patsiendiga vanuses 4 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raskekujuline naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga ≥ 3 , hõlmas $\geq 10\%$ kehapindalast ja PASI ≥ 12). Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

Patsientidele manustati Enbrel 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) või platseebot üks kord nädalas 12 nädala jooksul. 12 nädala möödudes oli Enbrel ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

Naastulise psoriaasiga pediaatriliste patsientide ravitulemused 12 nädala möödudes

	Enbrel 0,8 mg/kg üks kord nädalas (N=106)	Platseebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA puhas või minimaalne, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

a. $p < 0,0001$, võrreldes platseeboga

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrel 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd Enbrel rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrel'i annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus Enbrel'iga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrollitud uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology, ACR*) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: Enbrel-rühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: Enbrel-rühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel Enbrel vs. platseebo $p < 0,01$.

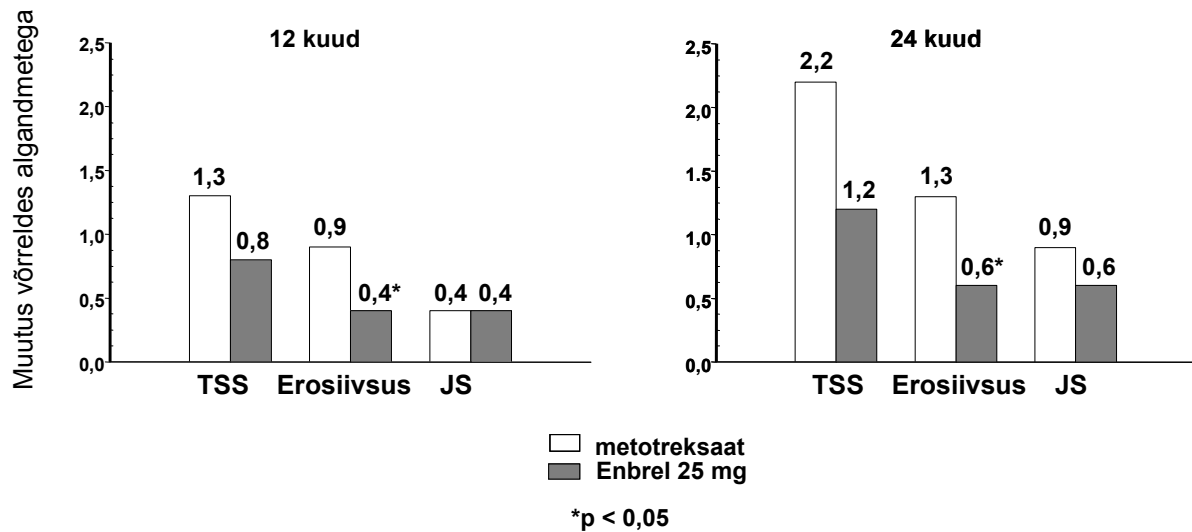
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrel'i, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbrel'iga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Kliiniline vastus sõltus annusest: 10 mg-ga ravitud patsientide tulemused jäid platseebo ja 25 mg-ga ravitud patsientidegrupi tulemuste vahele. Enbrel oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (Health Assessment Questionnaire, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnes kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel Enbrel'iga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Enbrel'i manustamise katkestamisel ilmnesid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim Enbrel-ravi taaslustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel-ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Ühes randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (<3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaat-ravi saanud, võrreldi Enbrel-ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga. Enbrel'i manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Toime ilmumine ja kliiniline paranemine oli 25 mg Enbrel'i manustamisel 2 nädala jooksul sarnane eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbrel'iga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil umbes 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning muutust väljendati Total Sharp Score (TSS) ja selle komponentidega, erosiivsuse astme ja liigespilu kitsenemise (Joint Space Narrowing, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafiline uuring tehti uuringu alguses, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrel'i 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Hinnates erosiivsust 12. ja 24. kuul, oli ravi 25 mg Enbrel'iga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrel'i saanute hulgas statistiliselt olulised. Tulemused on näidatud ka alloleval graafikul:

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat <3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga, topeltpimedas, randomiseeritud uuringus võrreldi ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, keskmine annus 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist reumatoidartriidiga patsientidel. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (keskmiselt 5 aasta kestel) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haiguse kulgu modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastused ning DAS ja HAQ skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt suuremad kui mõlemat ravimit monoterapiiana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis). Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja	Metotreksaat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksaat (n=231)
ACR ravivastused^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Algne skoor ^b	5,5	5,7	5,5
Skoor 52. ravinädalal ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Algne	1,7	1,7	1,8
52. ravinädalal	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Patsiente, kes ei lõpetanud 12 kuud uuringus, peeti ravile mittevastajateks.

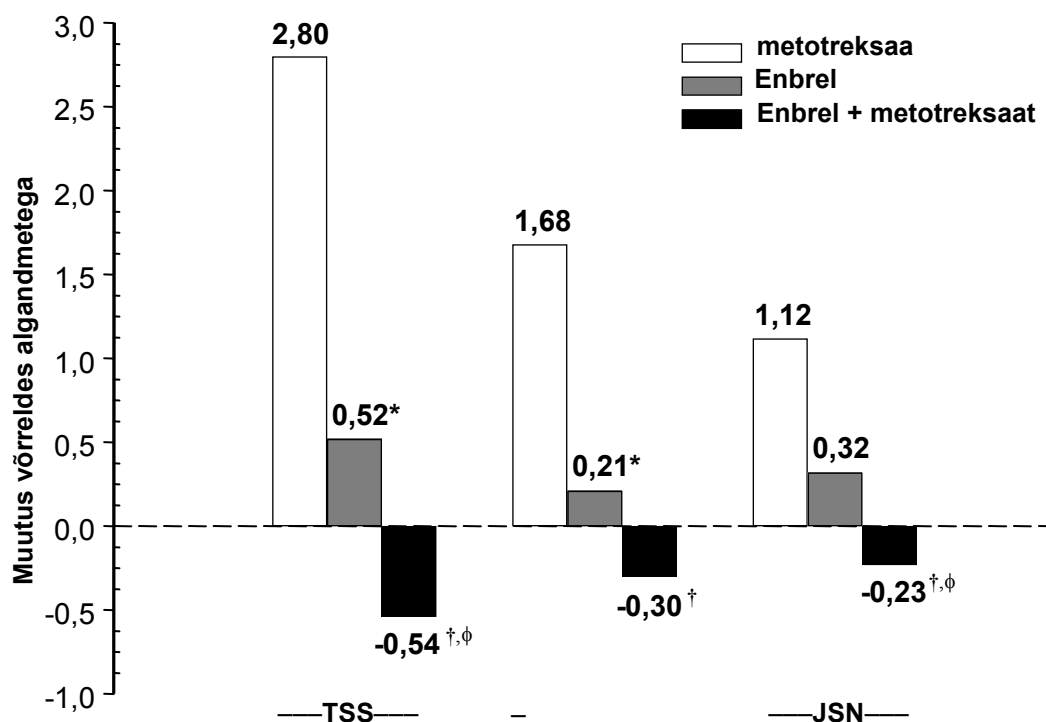
b: Keskmine haiguse aktiivsuse skoori (Disease Activity Score, DAS) väärtused

c: Remissiooni korral DAS <1,6.

Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: †=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning ϕ=p<0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafilise progresseerumise osas pärast 12 kuud olid Enbrel-rühma ravitulemused oluliselt paremad kui metotreksaat-rühma tulemused ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise osas oluliselt paremad tulemused kui kumbki monoterapia raviskeem (vt allpool toodud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



Kahe raviskeemi p-väärtuste võrdlus: *= $p < 0,05$ Enbrel vs. metotreksaat, †= $p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. metotreksaat ning $\phi = p < 0,05$ Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Samuti leiti 24 kuu pärast Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid, võrreldes Enbrelit monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrelit monoterapias olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõikide ükskõik millisel põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast Enbrelit/metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem, võrreldes ainult Enbrelit ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus Enbrelit ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise tase vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrelit (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas. Kahe Enbrelit ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (üks teisele eelistatav).

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Enbrelit on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel “ravivastus puudub”, on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui “hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust kõigile kolmele olemasolevale süsteemsele ravile.

Enbrelit efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrelit muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raskekujulise psoriaasiga patsientidel. Selle

asemel hinnati Enbrelit ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskõrgi kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrelit (n=57) või platseebole (n=55) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrelit manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimedas raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrelit annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupid pimenemistlusega kaitstud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg Enbrelit või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrelit ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli Enbreliga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli Enbrelit grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupid. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastus (%)	-----Uuring 2-----				-----Uuring 3-----				-----Uuring 4-----						
	Platseebo n=166 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=193 nd 12	-----Enbrel-----				Platseebo n=46 nd 12	-----Enbrel-----			
		25 mg 2 korda nädalas n=162 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=162 nd 24 ^a	25 mg 2 korda nädalas n=164 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=164 nd 24 ^a		25 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 2 korda nädalas n=196 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=96 nd 12	50 mg 1 kord nädalas n=90 nd 24 ^a					
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83				
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71				
DSGA ^b , puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64				

* $p \leq 0,0001$, võrrelduna platseeboga

- Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbrelit 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment. Puhast või peaaegu puhast – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbreli, olid esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud olulised ravivastused võrrelduna platseeboga ja 24-nädalase ravi vältel paranemine jätkus.

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes (PASI ≥ 150 , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekke (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, keskmine aeg haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbreli kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamus patsiente (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja olid oma Enbreli annust vähendanud 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli Enbreli ravirühmas suurem (38%) nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75, võrreldes platseeborühmaga (2%) ($p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg ühe korra nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

Pikaajalistes (kuni 34 kuud) avatud uuringutes, milles Enbreli kasutati katkestusteta, kliinilised ravivastused püsisid ning ohutus oli võrreldav lühiajaliste uuringutega.

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud haiguse iseärasusi ravi algul, mis aitaksid arstil valida kõige sobivama annustamisvariandi (vahelduvalt või pidevalt). Seega peab arst ise otsustama vahelduva või pideva ravi kasuks, lähtuvalt patsiendi vajadustest.

Enbreli-vastased antikehad

Teatavate etanertseptiga ravitud patsientide seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Kõik need antikehad on olnud mitte-neutraliseerivad ja on üldjuhul esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Kuni 12 kuud kestnud kliinilistes uuringutes etanertsepti heakskiidetud annustega ravitud patsientidel oli etanertseptivastaste antikehade kumulatiivne esinemissagedus reumatoidartriidiga patsientidel ligikaudu 6%, psoriaatilise artriidiga patsientidel 7,5%, anküloseeriva spondüliidiga patsientidel 2%, psoriaasiga patsientidel 7%, pediaatrilise psoriaasiga patsientidel 9,7% ja juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel 4,8%.

Pikemaajalistes uuringutes (kuni 3,5 aastat) etanertseptivastaste antikehadega patsientide osakaal aja jooksul kasvab, mida võis ka eeldada. Kuid antikehade ajutise iseloomu tõttu oli antikehade esinemissagedus reumatoidartriidiga või psoriaasiga patsientidel tavaliselt igal hindamishetkel vähem kui 7%.

Pikaajalises psoriaasiuuringus, milles patsientidele manustati 50 mg kaks korda nädalas 96 nädala jooksul, oli antikehade esinemissagedus igal hindamishetkel kuni ligikaudu 9%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti seerumitaset uuriti ensüüm-immuunsorbtsiooni (ELISA) meetodil, mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuigi radioaktiivselt märgistatud etanertsepti manustamisel patsientidele ja vabatahtlikele leiti radioaktiivsust uriinis, ei suurenenud etanertsepti seerumikontsentratsioon ägeda neerupuudulikkuse korral. Seega neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Maksakahjustus

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik ravimi annuse kohandamine.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilised patsiendid

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrelit 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10...17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga pediaatrilised patsiendid

Pediaatrilise naastulise psoriaasiga patsientidele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalse annuseni 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmine madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid pediaatrilise naastulise psoriaasiga patsientidel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalse annuseni 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

Täiskasvanud

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on umbes 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrelit nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66$ µg/ml ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6$ µg·h/ml.

Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg Enbrelit manustamisel üks kord nädalas (n=21) ja 25 mg Enbrelit manustamisel kaks korda nädalas (n=16) vastavalt: $C_{max}=2,4$ mg/l vs. 2,6 mg/l, $C_{min}=1,2$ mg/l vs. 1,4 mg/l ja osaline AUC 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l. Avatud, üheannuselises kahevoorulises ristuvus tervete vabatahtlike uuringus leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Annüloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt 466 µg·h/ml annuse 50 mg Enbrelit üks kord nädalas (N=154) puhul ja 474 µg·h/ml annuse puhul 25 mg Enbrelit kaks korda nädalas (N=148).

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab bieksponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on 7,6 l; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala 10,4 l.

Eritumine

Etanertsept elimineerub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, umbes 70 tundi. Kliirens on ligikaudu 0,066 l/h reumatoidartriidiga patsientidel, mis on mõnevõrra madalam kui tervetel vabatahtlikel (0,11 l/h). Enbreli farmakokineetika on sarnane nii reumatoidartriidiga, anküloseeriva spondüliidiga kui ka naastulise psoriaasiga patsientidel.

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

Annuse ja seerumikontsentratsiooni proportsionaalsust ei hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes Enbreliga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on Enbreli hinnatud mitte-genotoksiliseks. Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomuringute andmed puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Enbrel ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Enbrel ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus* ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaalusi 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

mannitool (E421)

sahharoos

trometamool

Lahusti

süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Mikrobioloogilisest aspektist tuleks lahustatud ravimit kasutada koheselt. Ravim on kasutamisel keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne temperatuuril kuni 25°C 6 tundi pärast lahustamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enbrel'i võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrel'i uuesti külmikusse panna. Kui Enbrel'i ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Lahustatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (4 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Enbrel'i turustatakse koos eeltäidetud süstlatega, mis sisaldavad süsteveett. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist.

Pakend sisaldab 4 viaali Enbrel'iga, 4 eeltäidetud süstalt süsteveega, 4 süstlanõela, 4 viaaliadapterit ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamise- ja käsitlemisjuhend

Enbrel lahustatakse enne kasutamist 1 ml süstevees ja manustatakse subkutaanse süstega. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. Enbrel'i ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks".

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/022

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000
Viimane müügi loa uuendamine: 3. veebruar 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Saksamaa

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab enne Enbrel'i turule toomist igas liikmesriigis kooskõlastama selle liikmesriigi pädeva ametiga lõpliku õppematerjali, mis koosneb kõikidele ravimit eeldatavalt väljakirjutavatele

arstidele mõeldud informatsioonist pensüstli õige ja ohutu kasutamise kohta ning patsiendi ohutuskaardist, mis tuleb anda Enbreli kasutavatele patsientidele.

Tervishoiutöötajatele mõeldud õppematerjal peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- Õpetlik juhend, mis aitab patsiente koolitada pensüstli ohutu kasutamise osas
- Nõelavaba näidispakend
- Kasutamisyjuhendid, mida jagada patsiendile

Patsiendi ohutuskaart peab sisaldama järgmisi Enbreliga ravitavatele patsientidele olulisi elemente:

- oportunistlike infektsioonide ja tuberkuloosi risk;
- südame paispuudulikkuse risk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI TEKST – EU/1/99/126/001

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

4 viaali pulbriga
4 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga
8 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada kohe (kuni maksimaalselt 6 tunni jooksul).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Enbrel 25 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/001

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 25 mg süstepulber
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

EELTÄIDETUD SÜSTLA ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/001

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrelil lahusti
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Süstevesi 1 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/001**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI TEKST – EU/1/99/126/002

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i vial sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
4 vial'i pulbriga
8 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.
Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada kohe (kuni maksimaalselt 6 tunni jooksul).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Lisaks vajate 1 ml süstevett ja süstalt Enbrel'i manustamiseks.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enbrel 25 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/002

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 25 mg süstepulber
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/002

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI TEKST – EU/1/99/126/003-005****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.
Lahusti: süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

4 viaali pulbriga
4 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga
4 roostevaba süstlanõela
4 viaaliadapterit
8 alkoholiga immutatud lappi

8 viaali pulbriga
8 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga
8 roostevaba süstlanõela
8 viaaliadapterit
16 alkoholiga immutatud lappi

24 viaali pulbriga
24 süstelit 1 ml lahustiga
24 roostevaba süstlanõela
24 viaaliadapterit
48 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehtelt.

Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada kohe (kuni maksimaalselt 6 tunni jooksul).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/003 4 viaali
EU/1/99/126/004 8 viaali
EU/1/99/126/005 24 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Enbrel 25 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/003-005

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 25 mg süstepulber
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/003-005

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel'i lahusti
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Süstevesi 1 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/003-005

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI TEKST – EU/1/99/126/006-008 (ainult 50 mg viaal)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i viaal sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

2 viaali pulbriga
4 alkoholiga immutatud lappi

4 viaali pulbriga
8 alkoholiga immutatud lappi

12 viaali pulbriga
24 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.

Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada kohe. Võib kasutada 6 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/006 – 2 viaali
EU/1/99/126/007 – 4 viaali
EU/1/99/126/008 – 12 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Lisaks vajate 1 ml süstevett ja süstalt Enbrel'i manustamiseks.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enbrel 50 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/006-008 (ainult 50 mg viaal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 50 mg süstepulber
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/006-008 (ainult 50 mg viaal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI TEKST – EU/1/99/126/009-011 (50 mg mugavuspakend)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i viaal sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.
Lahusti: süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti.

2 viaali pulbriga
2 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga
2 roostevaba süstlanõela
2 viaaliadapterit
4 alkoholiga immutatud lappi

4 viaali pulbriga
4 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga
4 roostevaba süstlanõela
4 viaaliadapterit
8 alkoholiga immutatud lappi

12 viaali pulbriga
12 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga
12 roostevaba süstlanõela
12 viaaliadapterit
24 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.

Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada kohe. Võib kasutada 6 tunni jooksul, kui ravimit säilitatakse külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/009 – 2 viaali
EU/1/99/126/010 – 4 viaali
EU/1/99/126/011 – 12 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enbrel 50 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/009-011 (50 mg mugavuspakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 50 mg süstepulber
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/009-011 (50 mg mugavuspakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel'i lahusti
Subkutaanne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Süstevesi 1 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/009-011 (50 mg mugavuspakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber ja lahusti
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI TEKST – EU/1/99/126/013-015 (25 mg eeltäidetud süstal)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i eeltäidetud süstal sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:

Sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, naatriumvesinikfosfaadi dihidraat, naatriumdivesinikfosfaadi dihidraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus eeltäidetud süstlas

4 eeltäidetud süstalt

4 alkoholiga immutatud lappi

8 eeltäidetud süstalt

8 alkoholiga immutatud lappi

24 eeltäidetud süstalt

24 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Nõuanne süstimiseks:

Süstige lahus pärast seda, kui see on saavutanud toatemperatuuri (15 kuni 30 minutit pärast ravimi külmpapist väljavõtmist).

Süstige aeglaselt, 45...90°-se nurga all naha suhtes.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte hoida sügavkülmas.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/013

EU/1/99/126/014

EU/1/99/126/015

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enbrel 25 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/013-015 (25 mg eeltäidetud süstal)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

EELTÄIDETUD SÜSTLA ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/013-015 (25 mg eeltäidetud süstal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 25 mg süst
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 mg/0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI TEKST – EU/1/99/126/016-018 (50 mg eeltäidetud süstal)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i eeltäidetud süstal sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, naatriumvesinikfosfaadi dihidraat,
naatriumdivesinikfosfaadi dihidraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus eeltäidetud süstlas

2 eeltäidetud süstalt
2 alkoholiga immutatud lappi

4 eeltäidetud süstalt
4 alkoholiga immutatud lappi

12 eeltäidetud süstalt
12 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Nõuane süstimiseks:
Süstige lahus pärast seda, kui see on saavutanud toatemperatuuri (15 kuni 30 minutit pärast ravimi külmpapist väljavõtmist).
Süstige aeglaselt, 45...90°-se nurga all naha suhtes.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte hoida sügavkülmas.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/016

EU/1/99/126/017

EU/1/99/126/018

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enbrel 50 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/016-018 (50 mg eeltäidetud süstal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

EELTÄIDETUD SÜSTLA TEKST – EU/1/99/126/016-018 (50 mg eeltäidetud süstal)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 50 mg süst
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARBI TEKST – EU/1/99/126/019-021 (50 mg pensüstel)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahus pensüstlis
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i pensüstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, naatriumvesinikfosfaadi dihüdraat,
naatriumdivesinikfosfaadi dihüdraat ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pensüstlis (MYCLIC)

2 pensüstlit MYCLIC
2 alkoholiga immutatud lappi

4 pensüstlit MYCLIC
4 alkoholiga immutatud lappi

12 pensüstlit MYCLIC
12 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

Nõuanne süstimiseks:
Süstige lahus pärast seda, kui see on saavutanud toatemperatuuri (15 kuni 30 minutit pärast ravimi külmpapist väljavõtmist).

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte hoida sügavkülmas.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida pensüstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Enbrel 50 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126019-021 (50 mg pensüstel)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahus pensüstlis
Etanertsept

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

Pensüstel MYCLIC

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENSÜSTLI TEKST – EU/1/99/126/019-021 (50 mg pensüstel)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 50 mg süstelahus pensüstlis
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/1 ml

6. MUU

Pensüstel MYCLIC

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARBI TEKST – EU/1/99/126/022 (kasutamiseks lastel)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 10 mg, lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti.
Etanertsept

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga Enbrel'i viaal sisaldab 10 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Enbrel'i abiaineteks on:
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.
Lahusti: süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

4 viaali pulbriga
4 eeltäidetud süstalt 1 ml lahustiga
4 roostevaba süstlanõela
4 viaaliadapterit
8 alkoholiga immutatud lappi

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

10 mg tugevus on lastele, kellele on määratud 10 mg või vähem. Järgida arsti poolt antud juhendeid.

Iga viaal tuleks kasutada üheks annuseks ühel patsiendil, allesjäänud lahus tuleb hävitada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.

Muude säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada koheselt (maksimaalselt 6 tunni jooksul).

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/126/022 4 viaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Enbrel 10 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/022 (kasutamiseks lastel)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel 10 mg süstepulber
Etanertsept
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLA ETIKETI TEKST – EU/1/99/126/022 (kasutamiseks lastel)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Enbrel'i lahusti
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml süstevett

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ALUSE PÕHJA TEKST – EU/1/99/126/022 (kasutamiseks lastel)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 10 mg

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Ltd.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisümpтомid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuurinut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbrelit ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

- Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.
- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
 - **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
 - **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
 - **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
 - **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
 - **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
 - **Lateks:** süstlanõela ümbris on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kumm). Informeerige oma arsti enne Enbrelit kasutamist, kui nõela ümbrist käsitseb isik või kui Enbrelit manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
 - **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
 - **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
 - **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrel ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgenenud nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või enteesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.** Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäänud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrelit süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsisemaid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrelit suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole:

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või mingi lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste

mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enne Enbrelit lahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Pärast Enbrelit süstelahuse valmistamist on soovitatav see kohe ära kasutada. Siiski, temperatuuril kuni 25°C hoitud lahust võib kasutada kuni 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu või kahvatukollane, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Enbrelit süstelahus, mida ei kasutata ära 6 tunni jooksul, tuleb ettevaatlikult hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrel sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbrel'i üks 25 mg vial sisaldab 25 mg etanertsepti.

Abiained on:

pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool

lahusti: süstevesi

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel 25 mg on saadaval valge süstelahuse pulbri ja lahustina (pulber süstelahuse valmistamiseks). Üks pakend sisaldab 4 üksikannusega vial'i, 4 eeltäidetud süstalt süsteveega ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhend Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
- b. Ettevalmistus süstimiseks
- c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks, kasutades “Annuse ettevalmistamise juhendit” (ravimi aluse alumisel küljel)
- d. Lahusti lisamine
- e. Enbreli lahuse väljatõmbamine viaalist
- f. Süstekoha valik
- g. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbreli lahuse süstimine
- h. Süstevahendite hävitamine

a. Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbreli süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. “Annuse ettevalmistamise juhend” (ravimi aluse alumisel küljel) aitab käsitseda viaali ja lahustiga süstalt. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada mitte ühegi teise ravimiga.

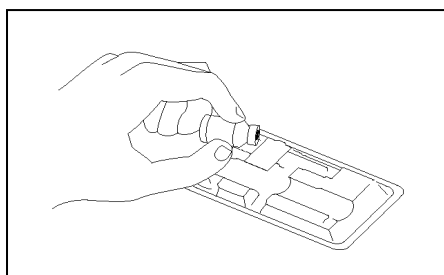
b. Ettevalmistus süstimiseks

- Peske korralikult käed.
- Ravimialus peab sisaldama alltoodud esemeid. (Kui ei sisalda, ärge ravimialust kasutage, vaid konsulteerige apteekriga). Kasutage ainult nimetatud esemeid. **Ärge** kasutage mingit muud süstalt.
 - Enbreli viaal*
 - Eeltäidetud süstal, mis sisaldab selget, värvitut lahustit (süstevett)*
 - Süstla kolb*
 - 2 alkoholiga immutatud lappi*
 - Annuse ettevalmistamise juhend (ravimi aluse alumisel küljel)*
- Kontrollige kõlblikkusaegu nii viaali kui ka süstla etiketil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks, kasutades “Annuse ettevalmistamise juhendit” (ravimi aluse alumisel küljel)

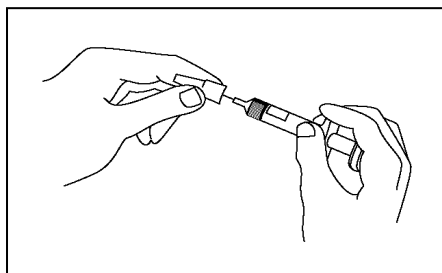
- Eemaldage aluselt esemed ning pöörake alus ümber. Aluse alumisel küljel on “Annuse ettevalmistamise juhend”. Alus on spetsiaalse kujuga hoidmaks viaali ja süstalt kindlas asendis sellel ajal, kui te valmistate ette Enbreli süstelahust.
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate. Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.
- Puhastage Enbreli viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam puudutage.
- Vajutage Enbreli viaal annuse ettevalmistamise alusel tühja kohta \wedge märgist paremal; hall kork peab jääma suunaga aluse keskele (vt joonis 1).

Joonis 1



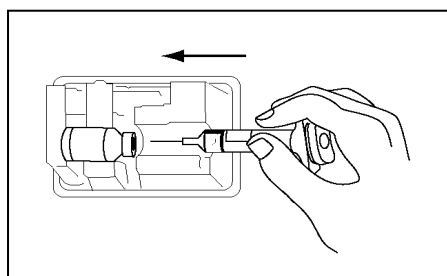
- Eemaldage süstlanõelalt kate otse ära tõmmates nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 2). Ärge painutage ega väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 2

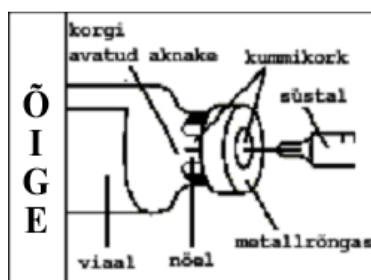


- Pöörake viaali nii, et korgi aknake on ülespoole ja nähtav. Asetage süstal alusele nii, et süstla nõel on viaali poole ning süstlal olev märk “0,5 ml” jääks samale joonele annuse ettevalmistamise aluse äärega. Hoidke süstalt ja nõela nii, et nõel ei puutuks alusega kokku. Libistage süstal annuse ettevalmistamise alusel nii kaugele, kuni nõel läbib viaali halli korgi keskme (vt joonis 3). Kui nõel on õigesti sisestatud, tunnete seda läbi korgi keskosa surudes vaid kergest takistust, nõela läbistamisel korgist kuulete vastavat heli. Süstlanõel peab korgi aknakesest paistma (vt joonis 4). Kui nõel ei ole õigesti sisestatud, tunnete surudes pidevat takistust ja korgi läbistamise heli ei teki. Ärge sisestage süstlanõela nurga all. See võib põhjustada nõela paindumise ja/või takistada lahusti süstimist viaali (vt joonis 5).

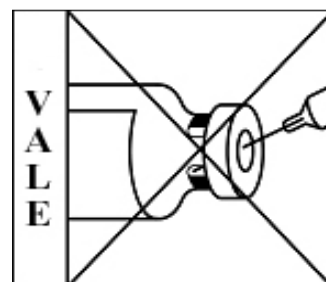
Joonis 3



Joonis 4

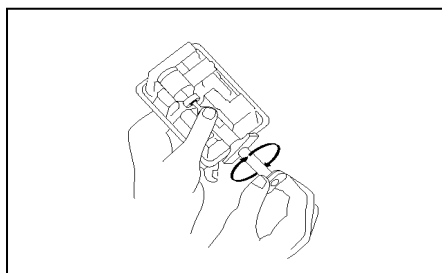


Joonis 5



- Lükake kolb süstlasse.
- Pöörake kolbi kellaosuti suunas, kuni tunnete kergest takistust (vt joonis 6).

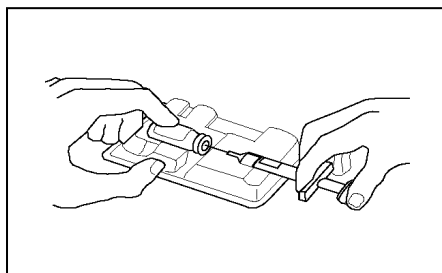
Joonis 6



d. Lahusti lisamine

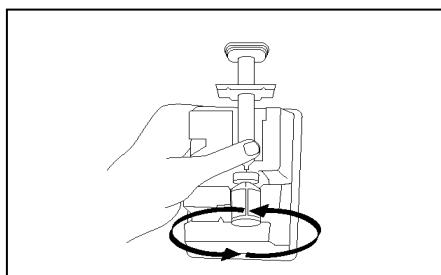
- Suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT**, kuni kogu lahusti on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 7).

Joonis 7



- Jätke süstal paigale. Pulbri lahustamiseks pöörake annuse ettevalmistamise alust ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 8). Annuse ettevalmistamise alust **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget vahtu – see on normaalne. Enbreli **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uue annuse ettevalmistamise alusega.

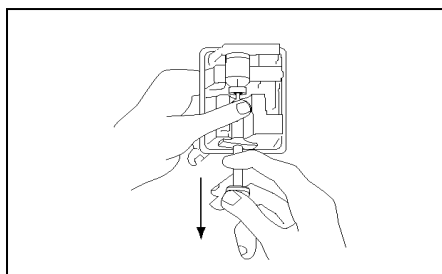
Joonis 8



e. Enbreli lahuse väljatõmbamine viaalist

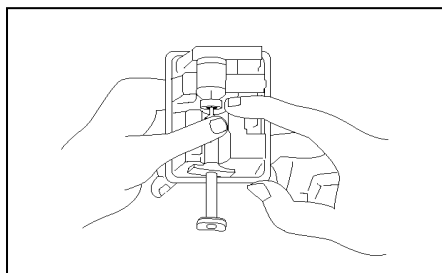
- Süstlanõel ikka veel viaalis, hoidke annuse ettevalmistamise alust viaaliga alaspidi silmade kõrgusel. Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 9). Kui vedeliku tase viaalis langeb, peate ka nõela osaliselt väljapoole tõmbama, et nõelaots jääks endiselt vedeliku sisse. Täiskasvanud patsientide jaoks tuleb välja tõmmata kogu vedelik. Laste jaoks tuleb välja tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele.

Joonis 9



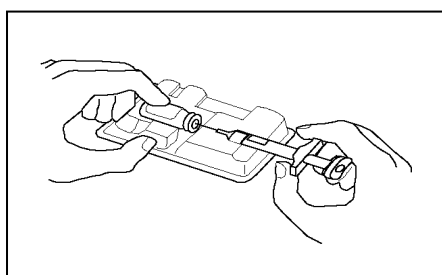
- Samal ajal, kui nõel on viaalis, kontrollige õhumullide esinemist süstlas. Koputage õrnalt süstalt, et õhumullid tõuseksid süstla ülaossa nõela juurde (vt joonis 10). Suruge kolbi aeglaselt sissepoole, et õhumullid liiguksid süstlast viaali. Kui seda tehes vajutate kogemata liiga tugevasti ning ka osa vedelikust läheb viaali tagasi, tõmmake kolbi jälle aeglaselt, et vedelik süstlasse tagasi satuks.

Joonis 10



- Tõmmake süstal annuse ettevalmistamise aluselt välja. Ärge puudutage nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda (vt joonis 11).

Joonis 11

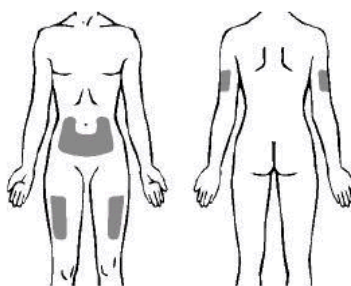


(Märkus: Vialli võib jääda pärast neid samme alles väike kogus vedelikku. See on normaalne.)

f. Süstekoha valik

- Enbreli süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 12). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 12

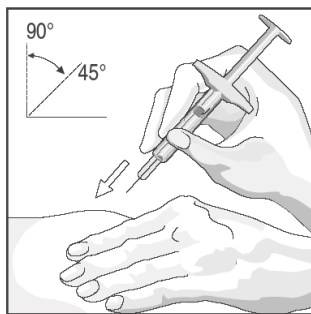


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teil või teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

g. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbreli lahuse süstimine

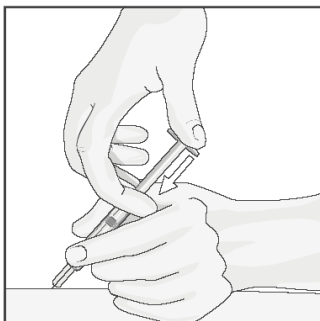
- Puhastage alkoholis niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbreli süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **Ärge** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 13). Kui olete juba kogenum, leiate enda või lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 13



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 14).

Joonis 14



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohtale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohtale võib peale panna sideme.

h. Süstevahendite hävitamine

- Süstalt ja nõela **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. **Mitte kunagi** ärge pange nõelale uuesti katet peale. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhiste.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbreli ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Lastel ja noorukitel (vanuses 4...17 aastat) võib Enbrelit kasutada **juveniilse idiopaatilise artriidi** puhul, mis haarab palju liigeseid, kui ravim nimega metotreksaat ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole lapsele sobiv.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinianalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbreliga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehäirele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm.
Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem.
Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurenedada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk.
Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud.
Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhjustava inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrel ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgeim nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.** Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäänud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrelit süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsisemid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrelit suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole:

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste

mädavillide tekkeni ja naha mahakoormiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enne Enbrelit lahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Pärast Enbrelit süstelahuse valmistamist on soovitatav see kohe ära kasutada. Siiski, temperatuuril kuni 25°C hoitud lahust võib kasutada kuni 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu või kahvatukollane, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Enbrelit süstelahust, mida ei kasutata ära 6 tunni jooksul, tuleb ettevaatlikult hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrelit sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbrelit üks 25 mg viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Abiained on:
pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel 25 mg on saadaval valge süstelahuse pulbrina (pulber süstelahuse valmistamiseks). Üks pakend sisaldab 4 üksikannusega viaali ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
 - b. Ettevalmistus süstimiseks
 - c. Enbrel'i annuse ettevalmistus süstimiseks
 - d. Süstevee lisamine
 - e. Enbrel'i lahuse väljatõmbamine viaalist
 - f. Süstekoha valik
 - g. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine
 - h. Süstevahendite hävitamine
-
- a. Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbrel'i süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada mitte ühegi teise ravimiga.

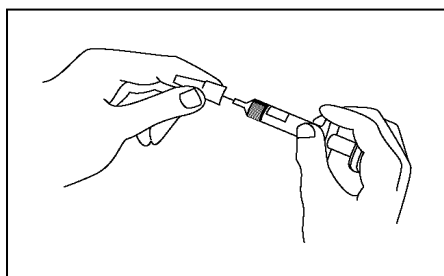
b. Ettevalmistus süstimiseks

- Peske korralikult käed.
- Otsige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Võtke Enbrel'i viaal külmikust välja ja asetage tööpinnale.
- Te vajate veel järgmisi vahendeid:
Steriilne süstal ja nõel(ad) mõõtudega 25 G x 16 mm või sarnase mõõduga
Viaal või ampull süsteveega
2 alkoholiga immutatud lappi
- Kontrollige kõlblikkusaegu nii Enbrel'i viaali kui ka süstevee etiketil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

c. Enbrel'i annuse ettevalmistus süstimiseks

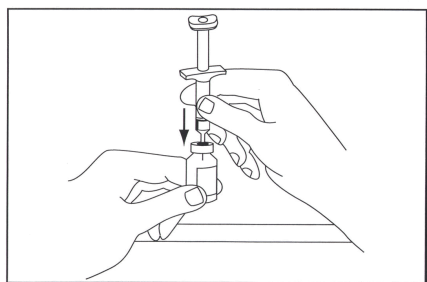
- Eemaldage Enbrel'i viaalilt plastikkate. Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.
- Puhastage Enbrel'i viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam puudutage.
- Kontrollige, et nõel oleks süstlas, kui te ei ole kindel, kuidas nõela kinnitada, küsige täpsemalt oma arsti või õe käest.
- Eemaldage süstlanõelalt kate otse ära tõmmates nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 1). Ärge painutage ega väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 1

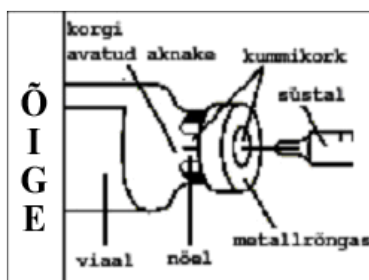


- Kontrollige, et süstlas oleks 1 ml süstevett.
- Kui te ei ole kindel, kuidas täita süstalt, küsige nõu arstilt või õelt.
- Jälgige, et süstlas ei oleks õhumulle.
- Hoides Enbrel'i viaali püstiselt tasasel pinnal, näiteks laual, suruge süstlanõel otse läbi viaali halli korki keskel oleva ringi (vt joonis 2). Kui nõel on õieti sisestatud, tunnete seda läbi korki keskosa surudes vaid kerget takistust, nõela läbistamisel korkist kuulete vastavat heli. Süstlanõel peab korki aknakesest paistma (vt joonis 3). Kui nõel ei ole õigesti sisestatud, tunnete surudes pidevat takistust ja korki läbistamise heli ei teki. Ärge sisestage süstlanõela nurga all. See võib põhjustada nõela paindumise ja/või takistada lahusti süstimist viaali (vt joonis 4).

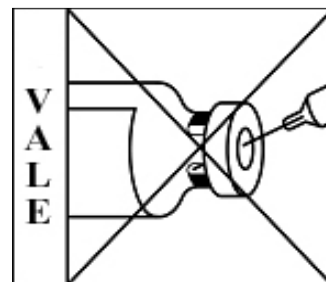
Joonis 2



Joonis 3



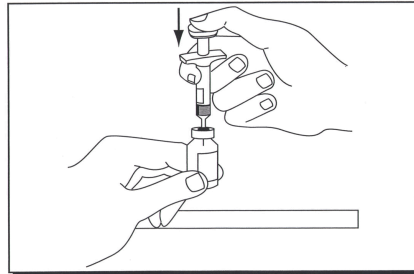
Joonis 4



d. Süstevee lisamine

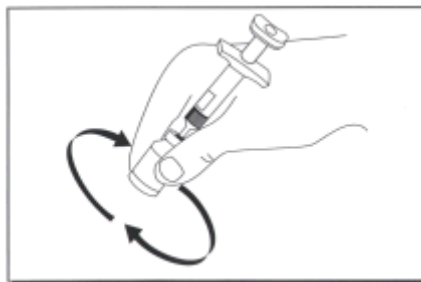
- Suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT** süstlasse, kuni kogu süstevesi on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 5).

Joonis 5



- Jätke süstal paigale. Pulbri lahustamiseks pöörake viaali ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 6). Viaali **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget vahtu – see on normaalne. Enbreli **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uute Enbreli viaali, süstevee, süstla, nõela ja lappidega.

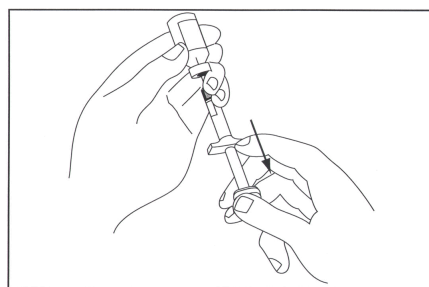
Joonis 6



e. Enbreli lahuse väljatõmbamine viaalist

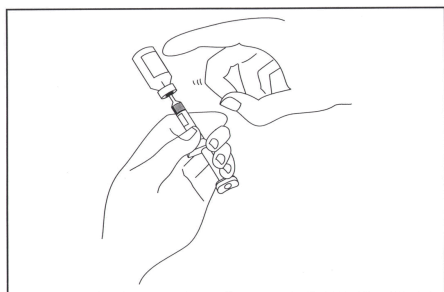
- Süstlanõel ikka veel viaalis, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 7). Kui vedeliku tase viaalis langeb, peate ka nõela osaliselt väljapoole tõmbama, et nõelaots jääks endiselt vedeliku sisse. Täiskasvanud patsientide jaoks tuleb välja tõmmata kogu vedelik. Laste jaoks tuleb välja tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele.

Joonis 7



- Samal ajal, kui nõel on viaalis, kontrollige õhumullide esinemist süstlas. Koputage õrnalt süstalt, et õhumullid tõuseksid süstla ülaossa nõela juurde (vt joonis 8). Suruge kolbi aeglaselt sissepoole, et õhumullid liiguksid süstlast viaali. Kui seda tehes vajutate kogemata liiga tugevasti ning ka osa vedelikust läheb viaali tagasi, tõmmake kolbi jälle aeglaselt, et vedelik süstlasse tagasi satuks.

Joonis 8



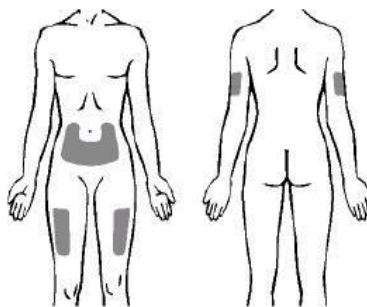
- Tõmmake nõel viaalist täielikult välja. Ärge puudutage nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.

(Märkus: Viaali võib jääda pärast neid samme alles väike kogus vedelikku. See on normaalne.)

f. Süstekoha valik

- Enbrel'i süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 9). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 9



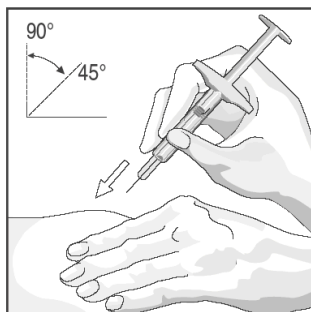
- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teil või teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

g. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine

- Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **Ärge** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.

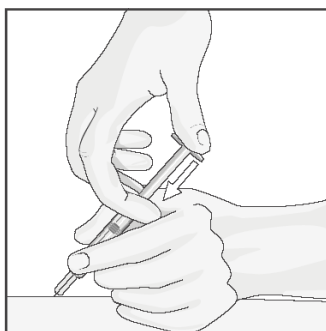
- Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 10). Kui olete juba kogenum, leiate enda või lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 10



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 11).

Joonis 11



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
 - Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohale võib peale panna sideme.
- h. Süstevahendite hävitamine**
- Süstalt ja nõela **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. **Mitte kunagi** ärge pange nõelale uuesti katet peale. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhiste.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbrel'i ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Lastel ja noorukitel (vanuses 4...17 aastat) võib Enbrelit kasutada **juveniilse idiopaatilise artriidi** puhul, mis haarab palju liigeseid, kui ravim nimega metotreksaat ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole lapsele sobiv.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuurimist ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbrelit ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhjustava inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrel ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgeenenud nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.** Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäänud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrelit süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsisemid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrelit suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste olemasolu nahal.
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või mingi lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid esinevad üldiselt väga sagedasti, kuid kõige sagedamini ravi esimesel kuul. Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste

mädavillide tekkeni ja naha mahakooremiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enne Enbrelit lahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Pärast Enbrelit süstelahuse valmistamist on soovitatav see kohe ära kasutada. Siiski, temperatuuril kuni 25°C hoitud lahust võib kasutada kuni 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu või kahvatukollane, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Enbrelit süstelahus, mida ei kasutata ära 6 tunni jooksul, tuleb ettevaatlikult hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrelit sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbrelit üks 25 mg vial sisaldab 25 mg etanertsepti.

Abiained on:
pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool
lahusti: süstevesi

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel 25 mg on saadaval valge süstelahuse pulbri ja lahustina (pulber süstelahuse valmistamiseks). Üks pakend sisaldab 4, 8 või 24 üksikannusega viaali, 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt süsteveega, 4, 8 või 24 süstlanõela, 4, 8 või 24 viaaliadapterit ja 8, 16 või 48 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
- b. Ettevalmistus süstimiseks
- c. Enbrel'i annuse ettevalmistus süstimiseks
- d. Lahusti lisamine
- e. Enbrel'i lahuse väljatõmbamine viaalist
- f. Nõela asetamine süstlasse
- g. Süstekoha valik
- h. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine
- i. Süstevahendite hävitamine

a. Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbreli süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada mitte ühegi teise ravimiga.

b. Ettevalmistus süstimiseks

- Peske korralikult käed.
- Otsige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Ravimialus peab sisaldama alltoodud esemeid. (Kui ei sisalda, ärge ravimialust kasutage, vaid konsulteerige apteekriga). Kasutage ainult nimetatud esemeid. **Ärge** kasutage mingit muud süstalt.

1 Enbreli viaal

1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab selget, värvitut lahustit (süstevett)

1 nõel

1 viaaliadapter

2 alkoholiga immutatud lappi

- Kontrollige kõlblikkusaegu nii viaali kui ka süstla etiketil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

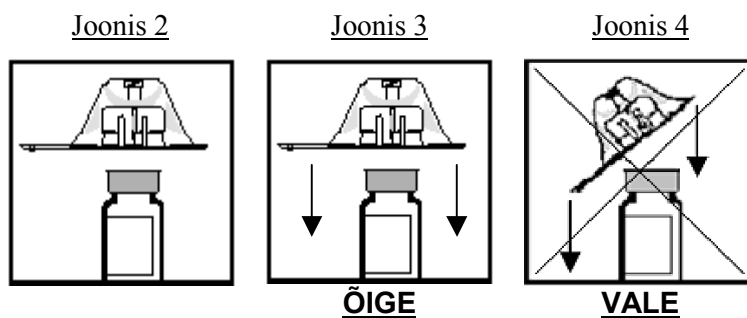
c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks

- Eemaldage aluselt esemed.
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate (vt joonis 1). Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.

Joonis 1

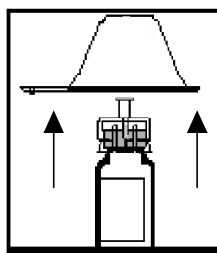


- Puhastage Enbreli viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam kätega või ükskõik mis esemetega puudutage.
- Asetage viaal püstiselt puhtale, tasasele pinnale.
- Eemaldage viaaliadapterilt paberist ümbris.
- Plastikümbrises viaaliadapter asetage Enbreli viaali otsa nii, et viaali adapteri teravik on tsentreeritud viaali korgil asuva tõstetud rõnga sisse (vt joonis 2).
- Hoidke viaali ühe käega kindlalt tasasel pinnal. Teise käega vajutage **SUUNAGA OTSE ALLA TUĞEVALT** adapteri pakendile, kuni tunnete, kuidas adapteri otsik tungib läbi viaali korgi ja **TUNNETE JA KUULETE, KUIDAS ADAPTERI SERV LUKUSTUB KOHALE** (vt joonis 3). **Ärge** suruge adapterit alla nurga all (vt joonis 4). On tähtis, et viaali adapteri teravik läbib täielikult viaali korgi.



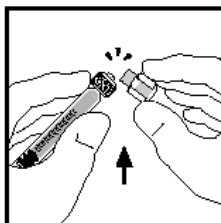
- Hoides viaali ühe käega, eemaldage teisega viaaliadapteri plastikpakend (vt joonis 5).

Joonis 5



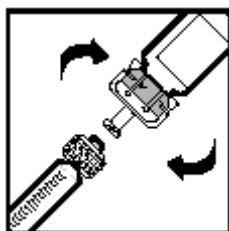
- Eemaldage süstla otsikult puudutamist kaitsev kate, murdes ära valge katte piki perforatsiooni. Selleks hoidke kinni valge katte kaelusest, haarates teise käega valge katte otsast. Painutage seda alla ja üles kuni murdumiseni (vt joonis 6). **Ärge eemaldage valget kaelust, mis jääb süstlale.**

Joonis 6



- Kui perforatsioon on juba murdunud, siis ärge seda süstalt kasutage. Sel juhul alustage uue ravimialusega.
- Hoides süstla klaaskolbi (mitte valget kaelust) ühes käes ja viaali adapterit (mitte viaali) teises käes, ühendage süstal viaaliadapteriga asetades süstla otsiku viaaliadapteri avasse ning keerake kellaosuti liikumise suunas kuni täielikku sulgumiseni (vt joonis 7).

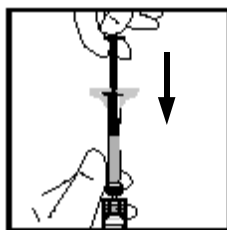
Joonis 7



d. Lahusti lisamine

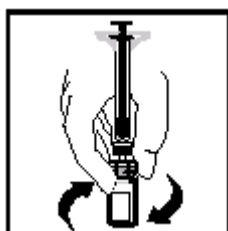
- Hoides viaali püstiselt tasasel pinnal, suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT**, kuni kogu lahusti on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 8).
- Kui lahusti on lisatud Enbrelile, võib kolb iseenesest üles liikuda. See toimub tänu õhusurvele ja ei tohiks muret tekitada.

Joonis 8



- Hoides süstalt ikka veel viaali küljes, pöörake pulbri lahustamiseks viaali ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 9). Viaali **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget vahtu – see on normaalne. Enbrelit **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uue annuse ettevalmistamise alusega.

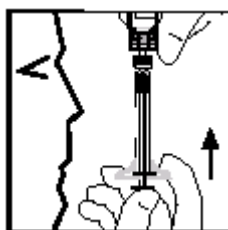
Joonis 9



e. Enbrelit lahuse väljatõmbamine viaalst

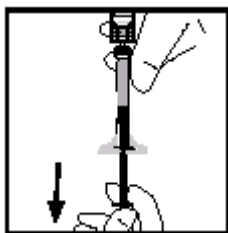
- Süstal ikka veel viaali ja viaaliadapteri küljes, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Suruge süstlakolb kogu ulatuses süstlasse (vt joonis 10).

Joonis 10



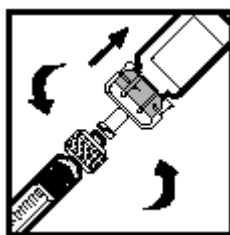
- Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 11). Täiskasvanud patsientide jaoks tuleb välja tõmmata kogu vedelik. Laste jaoks tuleb välja tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te olete tõmmanud kogu Enbrelit viaalist süstlasse, võib tekkida süstlasse õhumulle. Ärge selle pärast muretsege, kuna eemaldate selle hiljem.

Joonis 11



- Hoides viaali tagurpidi, keerake vastupäeva süstal viaaliadapteri küljest lahti (vt joonis 12).

Joonis 12



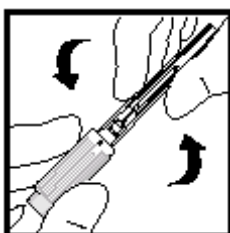
- Asetage täidetud süstal puhtale ja tasasele alusele. Veenduge, et selle ots ei puuduta midagi. Olge ettevaatlik, et ei vajutaks kolvile.

(Märkus: Viaali võib jääda pärast neid samme alles väike kogus vedelikku. See on normaalne.)

f. Nõela asetamine süstlasse

- Nõel asub steriilsuse eesmärgil plastikkonteineris.
- Plastikkonteineri avamiseks hoidke lühemat ja laiemat otsa ühes käes. Teise käega võtke kinni konteineri pikemast otsast.
- Tihendi murdmiseks painutage pikemat otsa üles-alla, kuni see murdub (vt joonis 13).

Joonis 13



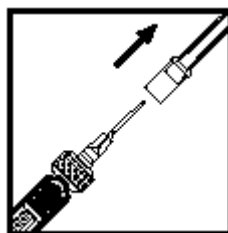
- Kui pikemal otsal on kate murtud, eemaldage lühem ja laiem ots plastikkonteinerist.
- Nõel peab jääma pakendi pikemasse otsa.
- Hoides nõela ja konteinerit ühes käes, võtke teise käega süstal ja asetage süstla otsik nõela avasse.
- Kinnitage süstal nõela külge, keerates seda kellaosuti liikumise suunas, kuni on täielikult suletud (vt joonis 14).

Joonis 14



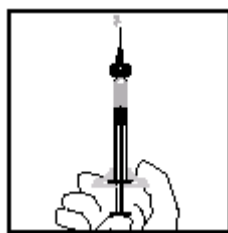
- Eemaldage süstlanõelalt kate nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 15). Ärge painutage ega väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 15



- Hoides süstalt ülespidi, eemaldage õhumullid süstlast, surudes aeglaselt kolbi, kuni õhk on läinud (vt joonis 16).

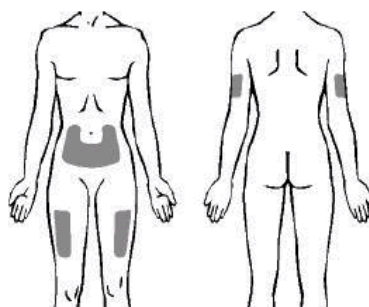
Joonis 16



g. Süstekoha valik

- Enbrel'i süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 17). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 17



- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida **EI TOHI** piirkondadesse, kus nahk on õrn,

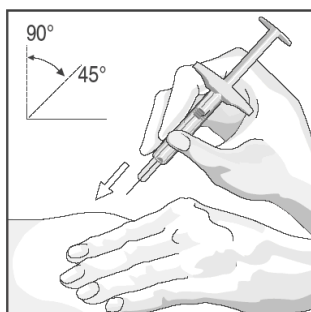
verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).

- Kui teil või teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

h. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine

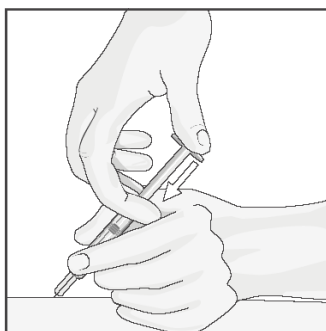
- Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **ÄRGE** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 18). Kui olete juba kogenum, leiate enda või lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 18



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 19).

Joonis 19



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohale võib peale panna sideme.

i. Süstevahendite hävitamine

Süstalt ja nõelu **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbrel'i ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisümpptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinianalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie olete või teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbreliga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrel ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgeenenud nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile on määratud Enbrel 50 mg. Annuse 25 mg (või vähem) manustamiseks on saadaval ka Enbrel 25 mg.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukid

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või enteesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.** Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäänud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Enbrel põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrelit süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrelit suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või mingi lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid esinevad üldiselt väga sagedasti, kuid kõige sagedamini ravi esimesel kuul. Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigete infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste

mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Pärast Enbrelit süstelahuse valmistamist on soovitatav see kohe ära kasutada. Siiski, külmkapis temperatuuril 2°C...8°C hoitud lahust võib kasutada kuni 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage lahust, kui see ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu või kahvatukollane, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Enbrelit süstelahus, mida ei kasutata ära 6 tunni jooksul, tuleb ettevaatlikult hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrel sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbrelit üks 50 mg vial sisaldab 50 mg etanertsepti.

Abiained on:

pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel 50 mg on saadaval valge süstelahuse pulbrina (pulber süstelahuse valmistamiseks). Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 üksikannusega vialit ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhend Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
- b. Ettevalmistus süstimiseks
- c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks
- d. Süstevee lisamine
- e. Enbreli lahuse väljatõmbamine viaalist
- f. Süstekoha valik
- g. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbreli lahuse süstimine
- h. Süstevahendite hävitamine

a. Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbreli süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada mitte ühegi teise ravimiga.

b. Ettevalmistus süstimiseks

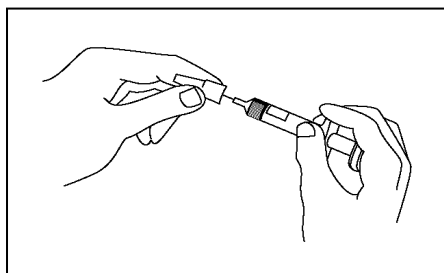
- Peske korralikult käed.
- Otsige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Võtke Enbreli viaal külmikust välja ja asetage tööpinnale.
- Te vajate veel järgmisi vahendeid:
Steriilne süstal ja nõel(ad) mõõtudega 25 G x 16 mm või sarnase mõõduga
Viaal või ampull süsteveega
2 alkoholiga immutatud lappi

- Kontrollige kõlblikkusaegu nii ENBRELI viaali kui ka süstevee etiketil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks

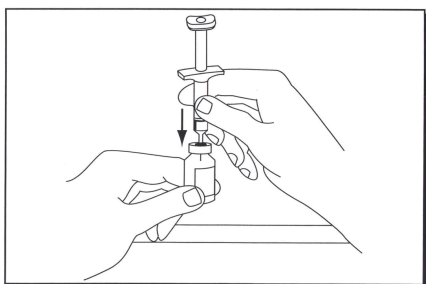
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate. Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.
- Puhastage Enbreli viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam puudutage.
- Kontrollige, et nõel oleks süstlas, kui te ei ole kindel, kuidas nõela kinnitada, küsige täpsemalt oma arsti või õe käest.
- Eemaldage süstlanõelalt kate otse ära tõmmates nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 1). Ärge painutage ega väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 1

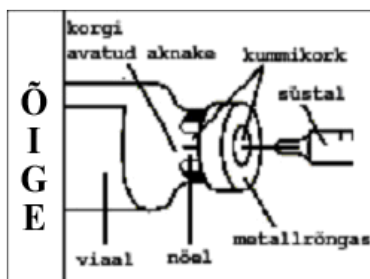


- Kontrollige, et süstlas oleks 1 ml süsteveet.
- Kui te ei ole kindel, kuidas täita süstalt, küsige nõu arstilt või õelt.
- Jälgige, et süstlas ei oleks õhumulle.
- Hoides Enbreli viaali püstiselt tasasel pinnal, näiteks laual, suruge süstlanõel otse läbi viaali halli korki keskel oleva ringi (vt joonis 2). Kui nõel on õieti sisestatud, tunnete seda läbi korki keskosa surudes vaid kerget takistust, nõela läbistamisel korkist kuulete vastavat heli. Süstlanõel peab korki aknakesest paistma (vt joonis 3). Kui nõel ei ole õigesti sisestatud, tunnete surudes pidevat takistust ja korki läbistamise heli ei teki. Ärge sisestage süstlanõela nurga all. See võib põhjustada nõela paindumise ja/või takistada lahusti süstimist viaali (vt joonis 4).

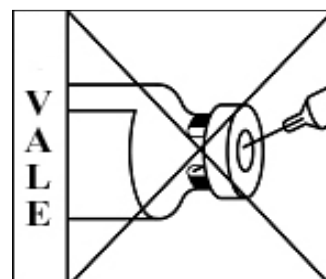
Joonis 2



Joonis 3



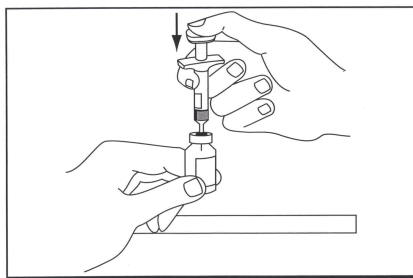
Joonis 4



d. Süstevee lisamine

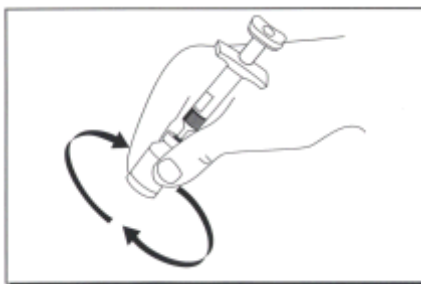
- Suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT** süstlasse, kuni kogu süstevesi on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 5).

Joonis 5



- Jätke süstal paigale. Pulbri lahustamiseks pöörake viaali ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 6). Viaali **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget vahtu – see on normaalne. Enbrelit **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uute Enbrelit viaali, süstevee, süstla, nõela ja lappidega.

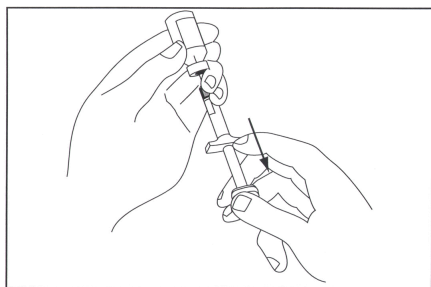
Joonis 6



e. Enbrelit lahuse väljatõmbamine viaalist

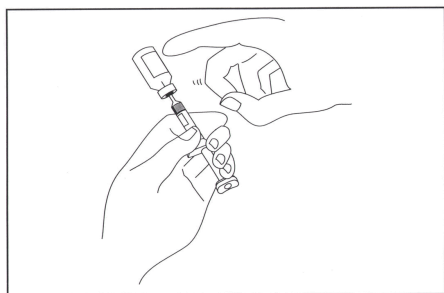
- Süstlanõel ikka veel viaalis, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 7). Kui vedeliku tase viaalis langeb, peate ka nõela osaliselt väljapoole tõmbama, et nõelaots jääks endiselt vedeliku sisse. Tõmmake välja kogu vedelik.

Joonis 7



- Samal ajal, kui nõel on viaalis, kontrollige õhumullide esinemist süstlas. Koputage õrnalt süstalt, et õhumullid tõuseksid süstla ülaossa nõela juurde (vt joonis 8). Suruge kolbi aeglaselt sissepoole, et õhumullid liiguksid süstlast viaali. Kui seda tehes vajutate kogemata liiga tugevasti ning ka osa vedelikust läheb viaali tagasi, tõmmake kolbi jälle aeglaselt, et vedelik süstlasse tagasi satuks.

Joonis 8



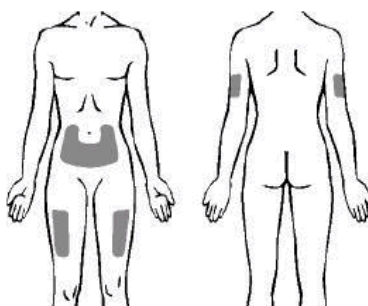
- Tõmmake nõel viaalist täielikult välja. Ärge puudutage nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.

(Märkus: Viaali võib jääda pärast neid samme alles väike kogus vedelikku. See on normaalne.)

f. Süstekoha valik

- Enbrel'i süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 9). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 9

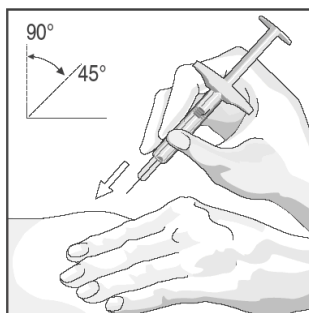


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida **EI TOHI** piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teil on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

g. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine

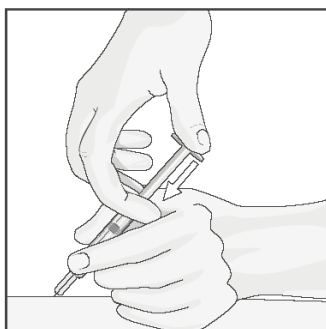
- Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **Ärge** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 10). Kui olete juba kogenum, leiate enda jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 10



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 11).

Joonis 11



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohale võib peale panna sideme.

h. Süstevahendite hävitamine

- Süstalt ja nõela **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. **Mitte kunagi** ärge pange nõelale uuesti katet peale. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbreli ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 50 mg süstelahuse pulber ja lahusti Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisümpptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinianalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie olete või teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbreliga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurenedada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrel ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgeenenud nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile on määratud Enbrel 50 mg. Annuse 25 mg (või vähem) manustamiseks on saadaval ka Enbrel 25 mg.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüoartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või enteesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”.** Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäänud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrelit süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrelit suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal.
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või mingi lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st)
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st)
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste

mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Pärast Enbrelit süstelahuse valmistamist on soovitatav see kohe ära kasutada. Siiski, külmkapis temperatuuril 2°C...8°C hoitud lahust võib kasutada kuni 6 tunni jooksul.

Ärge kasutage lahust, kui see ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu või kahvatukollane, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Enbrelit süstelahus, mida ei kasutata ära 6 tunni jooksul, tuleb ettevaatlikult hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrel sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbrelit üks 50 mg viaal sisaldab 50 mg etanertsepti.

Abiained on:

pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool.

lahusti: süstevesi

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel 50 mg on saadaval valge süstelahuse pulbri ja lahustina (pulber süstelahuse valmistamiseks). Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 üksikannusega viaali, 2, 4 või 12 eeltäidetud süstalt süsteveega, 2, 4 või 12 süstlanõela, 2, 4 või 12 viaaliadapterit ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

France
Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhend Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
- b. Ettevalmistus süstimiseks
- c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks
- d. Lahusti lisamine
- e. Enbreli lahuse väljatõmbamine viaalist
- f. Nõela asetamine süstlasse
- g. Süstekoha valik
- h. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbreli lahuse süstimine
- i. Süstevahendite hävitamine

a. Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbreli süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada mitte ühegi teise ravimiga.

b. Ettevalmistus süstimiseks

- Peske korralikult käed.
- Otsige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Ravimialus peab sisaldama alltoodud esemeid. (Kui ei sisalda, ärge ravimialust kasutage, vaid konsulteerige apteekriga). Kasutage ainult nimetatud esemeid. **Ärge** kasutage mingit muud süstalt.

1 Enbreli viaal

1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab selget, värvitut lahustit (süstevett)

1 nõel

1 viaaliadapter

2 alkoholiga immutatud lappi

- Kontrollige kõlblikkusaegu nii viaali kui ka süstla etiketil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks

- Eemaldage aluselt esemed.
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate. Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada (vt joonis 1).

Joonis 1

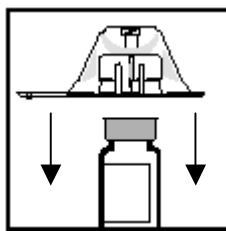


- Puhastage Enbreli viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam kätega või ükskõik mis esemetega puudutage.
- Asetage viaal püstiselt puhtale, tasasele pinnale.
- Eemaldage viaaliadapterilt paberist ümbris.
- Plastikümbrises viaaliadapter asetage Enbreli viaali otsa nii, et viaali adapteri teravik on tsentreeritud viaali korgil asuva tõstetud rõnga sisse (vt joonis 2).
- Hoidke viaali ühe käega kindlalt tasasel pinnal. Teise käega vajutage suunaga otse alla tugevalt adapteri pakendile, kuni tunnete, kuidas adapteri otsik tungib läbi viaali korgi ja **TUNNETE JA KUULETE, KUIDAS ADAPTERI SERV LUKUSTUB KOHALE** (vt joonis 3). **Ärge** suruge adapterit alla nurga all (vt joonis 4). On tähtis, et viaali adapteri teravik läbib täielikult viaali korgi.

Joonis 2

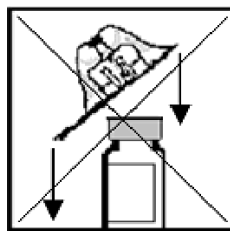


Joonis 3



ÕIGE

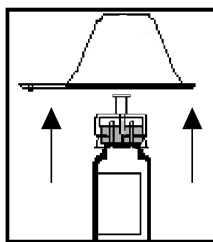
Joonis 4



VALE

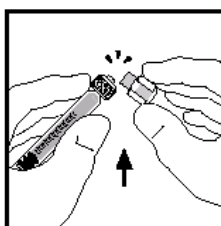
- Hoides viaali ühe käega, eemaldage teisega viaaliadapteri plastikpakend (vt joonis 5).

Joonis 5



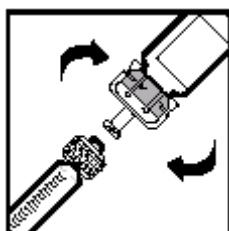
- Eemaldage süstla otsikult puudutamist kaitsev kummikate, murdes ära valge katte piki perforatsiooni. Selleks hoidke kinni valge katte kaelusest, haarates teise käega valge katte otsast. Painutage seda alla ja üles kuni murdumiseni (vt joonis 6). **Ärge eemaldage valget kaelust, mis jääb süstlale.**

Joonis 6



- Kui perforatsioon on juba murdunud, siis ärge seda süstalt kasutage. Sel juhul alustage uue ravimialusega.
- Hoides süstla klaaskolbi (mitte valget kaelust) ühes käes ja viaali adapterit (mitte viaali) teises käes, ühendage süstal viaaliadapteriga asetades süstla otsiku viaaliadapteri avasse ning keerake kellaosuti liikumise suunas kuni täielikku sulgumiseni (vt joonis 7).

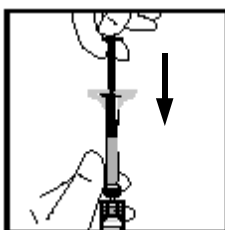
Joonis 7



d. Lahusti lisamine

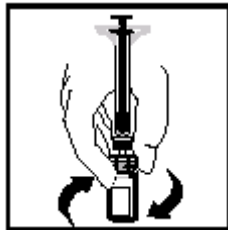
- Hoides viaali püstiselt tasasel pinnal, suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT**, kuni kogu lahusti on viaalis (vt joonis 8). See aitab vältida vahumullide teket.
- Kui lahusti on lisatud Enbrelile, võib kolb iseenesest üles liikuda. See toimub tänu õhusurvele ja ei tohiks muret tekitada.

Joonis 8



- Hoides süstalt ikka veel viaali küljes, pöörake pulbri lahustamiseks viaali ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 9). Viaali **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget vahtu – see on normaalne. Enbrelit **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uue annuse ettevalmistamise alusega.

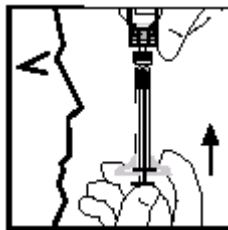
Joonis 9



e. Enbrelit lahuse väljatõmbamine viaalst

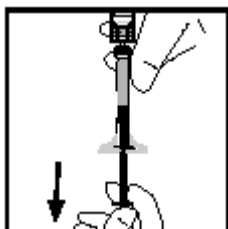
- Süstal ikka veel viaali ja viaaliadapteri küljes, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Suruge süstlakolb kogu ulatuses süstlasse (vt joonis 10).

Joonis 10



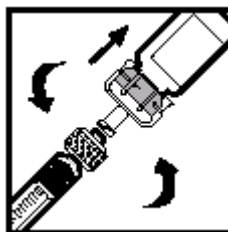
- Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 11). Tõmmake välja kogu vedelik. Kui te olete tõmmanud kogu Enbrelit viaalst süstlasse, võib tekkida süstlasse õhumulle. Ärge selle pärast muretsege, kuna eemaldate selle hiljem.

Joonis 11



- Hoides viaali tagurpidi, keerake vastupäeva süstal viaaliadapteri küljest lahti (vt joonis 12).

Joonis 12



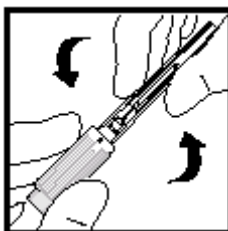
- Asetage täidetud süstal puhtale ja tasasele alusele. Veenduge, et selle ots ei puuduta midagi. Olge ettevaatlik, et ei vajutaks kolvile.

(Märkus: Vialli võib jääda pärast neid samme alles väike kogus vedelikku. See on normaalne.)

f. Nõela asetamine süstlasse

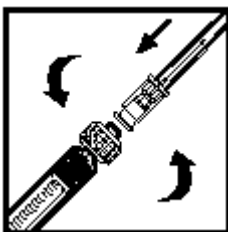
- Nõel asub steriilsuse eesmärgil plastikkonteineris.
- Plastikkonteineri avamiseks hoidke lühemat ja laiemat otsa ühes käes. Teise käega võtke kinni konteineri pikemast otsast.
- Tihendi murdmiseks painutage pikemat otsa üles-alla, kuni see murdub (vt joonis 13).

Joonis 13



- Kui pikemal otsal on kate murtud, eemaldage lühem ja laiem ots plastikkonteinerist.
- Nõel peab jääma pakendi pikemasse otsa.
- Hoides nõela ja konteinerit ühes käes, võtke teise käega süstal ja asetage süstla otsik nõela avasse.
- Kinnitage süstal nõela külge, keerates seda kellaosuti liikumise suunas, kuni on täielikult suletud (vt joonis 14).

Joonis 14



- Eemaldage süstlanõelalt kate nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 15). Ärge painutage ega väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 15



- Hoides süstalt ülespidi, eemaldage õhumullid süstlast, surudes aeglaselt kolbi, kuni õhk on läinud (vt joonis 16).

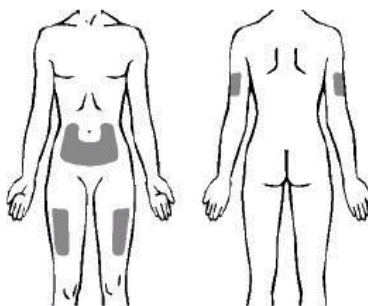
Joonis 16



g. Süstekoha valik

- Enbrel'i süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 17). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 17



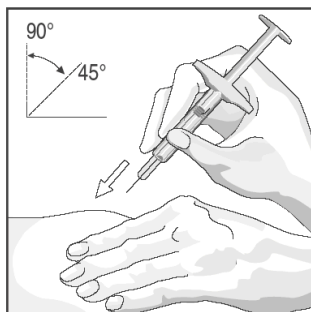
- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teil on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

h. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine

- Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **Ärge** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke tihedalt käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.

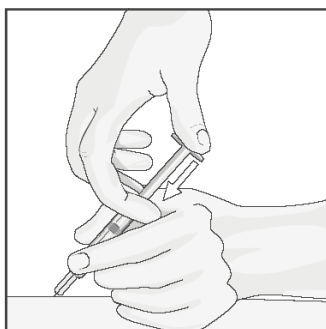
- Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 18). Kui olete juba kogenum, leiate endale selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 18



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 19).

Joonis 19



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohale võib peale panna sideme.

i. Süstevahendite hävitamine

Süstalt ja nõelu **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbrel'i ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 25 mg süstelahus eeltäidetud süstlas Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuurinut ja tuberkuliinianalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbrelit ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurenedada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** süstlanõela ümbris on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kumm). Informeerige oma arsti enne Enbrelit kasutamist, kui nõela ümbrist käsitseb isik või kui Enbrelit manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrelit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgenenud nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva Enbrelit tugevuse (10 mg, 25 mg või 50 mg).

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või enteesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstimise kohta on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”. Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui teie järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäänud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrelit süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrelit suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal.
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste

mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstelil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast süstla võtmist külmikust **oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni Enbrelit lahust saavutab toatemperatuuri**. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovatakse see kohe ära kasutada.

Enbrelit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatud erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrel sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,5 ml lahust, mis sisaldab 25 mg etanertsepti.

Teisteks abiaineteks on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, naatriumvesinikfosfaadi dihidraat, naatriumdivesinikfosfaadi dihidraat ja süstevesi.

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel on saadaval eeltäidetud süstlana, mis sisaldab läbipaistvat, värvitut või kahvatukollast süstelahust (süstelahus). Üks pakend sisaldab 4, 8 või 24 eeltäidetud süstalt ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 61616

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

Sissejuhatus

- 1. samm: Ettevalmistus süstimiseks**
- 2. samm: Süstekoha valik**
- 3. samm: Enbrel'i lahuse süstimine**
- 4. samm: Süstevahendite hävitamine**

Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbrel'i süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Enbrel'i lahust ei tohi enne kasutamist segada mitte ühegi teise ravimiga.

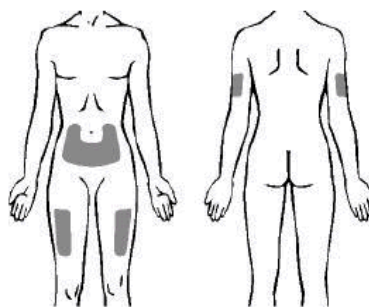
1. samm: Ettevalmistus süstimiseks

1. Valige puhas, hästivalgustatud sile tööpind.
2. Võtke eeltäidetud süstlaid sisaldav Enbrel'i pakend külmikust välja ja asetage see siledale tööpinnale. Alustage ühest ülemisest nurgast ja tõmmake paberkate pakendi ülevalt ja külgedelt ära. Võtke pakendist üks eeltäidetud süstal ja üks alkoholilis niisutatud lapp ja asetage need tööpinnale. Ärge raputage Enbrel'i eeltäidetud süstalt. Asetage paberkate pakendile tagasi ja pange pakend allesjäänud eeltäidetud süstaldega tagasi külmikusse. Palun vaadake punkti 5 Enbrel'i säilitamise osas. Kui teil on säilitamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga edasiste juhiste saamiseks.
3. **Süstlas oleval Enbrel'i lahusel tuleb lasta saavutada 15 kuni 30 minuti jooksul toatemperatuur.** Ärge eemaldage nõela kaitset sel ajal. Kui oodata, kuni lahus soojeneb toatemperatuurini, võib see süstimise teile mugavamaks muuta. Ärge soojendage Enbrel'i mingil muul moel (näiteks kuumas vees või mikrolaineahjus).
4. Pange kokku muud tarvikud, mida vajate süstimisel. Nende hulka kuuluvad alkoholilis niisutatud lapp Enbrel'i karbist ja vatitups või marli.
5. Peske käed seebi ja sooja veega.
6. Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrel'ile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatud erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

2. samm: Süstekoha valik

1. Enbrel'i süstimiseks eeltäidetud süstalt kasutades on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 1). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 1



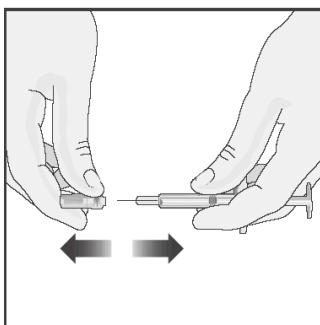
2. Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
3. Kui teil või teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

3. samm: Enbrel'i lahuse süstimine

1. Puhastage alkoholis niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **Ärge** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
2. Võtke eeltäidetud süstal tööpinnalt. Eemaldage nõela kate, tõmmates selle kindlalt otse süstlalt maha (vt joonis 2). **Jälgige, et te katte painutamise ega keeramisega selle eemaldamisel nõela ei vigastaks.**

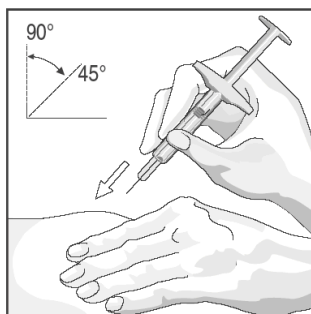
Pärast nõela katte eemaldamist võib nõela otsas olla vedelikutilk, see on normaalne. Ärge puudutage nõela või laske sellel mingit pinda puudutada. Ärge puudutage või lükake kolbi. See võib põhjustada vedeliku väljalekkimist.

Joonis 2



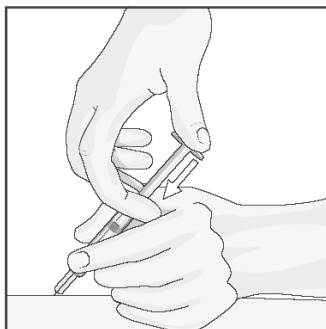
3. Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
4. Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 3). Kui olete juba kogenum, leiate enda või lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 3



5. Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 4).

Joonis 4



6. Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel. Süstekohas võib esineda vähene veritsus. Võite süstekohale 10 sekundiks suruda vatitupsu või marli. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Vajadusel võite süstekoha sidemega katta.

4. samm: Süstevahendite hävitamine

Eeltäidetud süstal on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks. Süstalt ja nõela **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. **MITTE KUNAGI** ärge pange nõelale uuesti katet peale. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbrel'i ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 50 mg süstelahus eeltäidetud süstlas Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujulise psoriaasi raviks 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisüptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuurinut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie olete või teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbrelit ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.

- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
- **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurenedada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** süstlanõela ümbris on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kumm). Informeerige oma arsti enne Enbrelit kasutamist, kui nõela ümbrist käsitseb isik või kui Enbrelit manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrel ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgenenud nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile on määratud Enbrel 50 mg. Annuse 25 mg manustamiseks on saadaval ka Enbrel 25 mg.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva Enbrelit tugevuse (10 mg, 25 mg või 50 mg).

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või enteesidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstimise kohta on toodud pakendi infolehel punktis 7 “Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks”. Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui teie järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäädud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrelit süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrelit suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere

valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstelil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida eeltäidetud süstlad karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast süstla võtmist külmikust **oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni Enbrelit lahust saavutab toatemperatuuri**. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovatakse see kohe ära kasutada.

Enbrelit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatud erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrel sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 1,0 ml lahust, mis sisaldab 50 mg etanertsepti.

Teisteks abiaineteks on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, naatriumvesinikfosfaadi dihidraat, naatriumdivesinikfosfaadi dihidraat ja süstevesi.

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel on saadaval eeltäidetud süstlana, mis sisaldab läbipaistvat, värvitut või kahvatukollast süstelahust (süstelahus). Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 eeltäidetud süstalt ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:
Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Juhend Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

Sissejuhatus

- 1. samm: Ettevalmistus süstimiseks**
- 2. samm: Süstekoha valik**
- 3. samm: Enbrel'i lahuse süstimine**
- 4. samm: Süstevahendite hävitamine**

Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbrel'i süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Enbrel'i lahust ei tohi enne kasutamist segada mitte ühegi teise ravimiga.

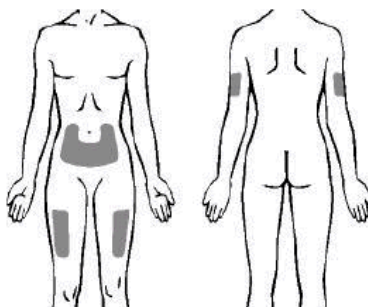
1. samm: Ettevalmistus süstimiseks

1. Valige puhas, hästivalgustatud sile tööpind.
2. Võtke eeltäidetud süstlaid sisaldav Enbrel'i pakend külmikust välja ja asetage see siledale tööpinnale. Alustage ühest ülemisest nurgast ja tõmmake paberkate pakendi ülevalt ja külgedelt ära. Võtke pakendist üks eeltäidetud süstal ja üks alkoholis niisutatud lapp ja asetage need tööpinnale. Ärge raputage Enbrel'i eeltäidetud süstalt. Asetage paberkate pakendile tagasi ja pange pakend allesjäänud eeltäidetud süstaldega tagasi külmikusse. Palun vaadake punkti 5 Enbrel'i säilitamise osas. Kui teil on säilitamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga edasiste juhiste saamiseks.
3. **Süstlas oleval Enbrel'i lahusel tuleb lasta saavutada 15 kuni 30 minuti jooksul toatemperatuur. ÄRGE eemaldage nõela kaitset sel ajal.** Kui oodata, kuni lahus soojeneb toatemperatuurini, võib see süstimise teile mugavamaks muuta. Ärge soojendage Enbrel'i mingil muul moel (näiteks kuumas vees või mikrolaineahjus).
4. Pange kokku muud tarvikud, mida vajate süstimisel. Nende hulka kuuluvad alkoholis niisutatud lapp Enbrel'i karbist ja vatitups või marli.
5. Peske käed seebi ja sooja veega.
6. Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrel'ile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatud erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

2. samm: Süstekoha valik

1. Enbrel'i süstimiseks eeltäidetud süstalt kasutades on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esiküljel; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre välisküljel (vt joonis 1). Iseendale süstides ärge õlavarre välisküljel kasutage.

Joonis 1



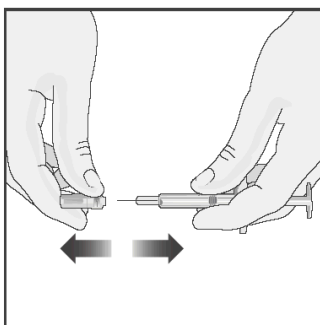
2. Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
3. Kui teil on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

3. samm: Enbrel'i lahuse süstimine

1. Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **ÄRGE** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
2. Võtke eeltäidetud süstal tööpinnalt. Eemaldage nõela kate, tõmmates selle kindlalt otse süstlalt maha (vt joonis 2). **Jälgige, et te kätte painutamise ega keeramisega selle eemaldamisel nõela ei vigastaks.**

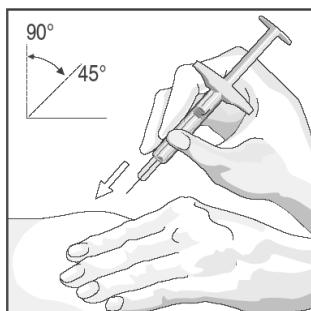
Pärast nõela kätte eemaldamist võib nõela otsas olla vedelikutilk, see on normaalne. Ärge puudutage nõela või laske sellel mingit pinda puudutada. Ärge puudutage või lükake kolbi. See võib põhjustada vedeliku väljalekkimist.

Joonis 2



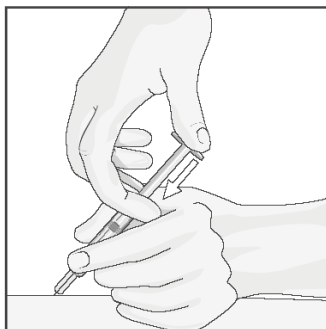
3. Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
4. Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 3). Kui olete juba kogenum, leiate endale selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 3



5. Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 4).

Joonis 4



6. Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel. Süstekohas võib esineda vähene veritsus. Võite süstekohale 10 sekundiks suruda vatitupsu või marli. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Vajadusel võite süstekoha sidemega katta.

4. samm: Süstevahendite hävitamine

Eeltäidetud süstal on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks. Süstalt ja nõela **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. **MITTE KUNAGI** ärge pange nõelale uuesti katet peale. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbrel'i ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 50 mg süstelahus pensüstlis Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe siskord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Pensüstli MYCLIC kasutamine Enbrelit süstimiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valguga aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrelit kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui ulatuslikult kasutatavad ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrelit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Kas üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga kasutatuna võib Enbrel aeglustada reumatoidartriidi poolt põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib Enbrel parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi. Mitme sümmeetrilise valuliku või paistes liigese korral (nt käelabad, randmed ja jalalabad) võib Enbrel aeglustada haiguse tulemusena nendes liigestes tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist

Ärge kasutage Enbrelit

- kui teie või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrelit mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrelit süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrelit võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbrelit rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst ravi kulgu Enbreliga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või teie lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Enbrelit kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbreliga teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuurikut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie olete või teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbrelit ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi.

- Ravi Enbreliga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel kasutamise.
- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.
 - **Verehäired:** kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehäirele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
 - **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
 - **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
 - **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurenedada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
 - **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
 - **Lateks:** pensüstli MYCLIC nõela kork on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kumm). Informeerige oma arsti enne Enbrelit kasutamist, kui nõela korki käsitseb isik või kui Enbrelit manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
 - **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
 - **Wegeneri granulomatoos:** Enbrelit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
 - **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbrelit-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbrelit kasutamist. Enbrelit kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbrelit ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbrelit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbrel ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgenenud nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite beebi imiku ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbrelit kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile on määratud Enbrel 50 mg. Annuse 25 mg manustamiseks on saadaval ka Enbrel 25 mg.

Annused täiskasvanud patsientidele (18-aastased ja vanemad)

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüoartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Enbrelit süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Enbrelit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrelit teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva Enbrelit tugevuse (10 mg, 25 mg või 50 mg).

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või enteesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda

nädalas või 0,8 mg Enbrel'i kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrel'i kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

Manustamisviis ja -tee

Enbrel'i manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrel'i võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Üksikasjalikud juhised Enbrel'i süstimise kohta on toodud pakendi infolehel punktis 7 „Pensüstli MYCLIC kasutamine Enbrel'i süstimiseks”. Enbrel'i lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrel'i tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrel'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrel'i kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrel'i süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui teie järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäanud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrel'i kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrel'i süstimine. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile Enbrel'i suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, öine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate endal neid nähte, rääkige sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskõhustuse ja hulgisclerosisile või nägemisnärvide või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südamepuudulikkus; krampid; luupus või luupusesarnane

sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakooremiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja eeltäidetud pensüstli MYCLIC pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida pensüstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast pensüstli võtmist külmikust **oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni pensüstlis sisalduv Enbrelit lahus saavutab toatemperatuuri**. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovitatakse see kohe ära kasutada.

Enbrelit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kontrollige läbi läbipaistva kontrollakna pensüstlis olevat lahust. Lahus peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatud erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrel sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Iga pensüstel MYCLIC sisaldab 50 mg etanertsepti.

Teisteks abiaineteks on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, naatriumvesinikfosfaadi dihidraat, naatriumdiveinikfosfaadi dihidraat ja süstevesi.

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel on saadaval süstelahusena pensüstlis (MYCLIC) (süstelahus). Pensüstel MYCLIC sisaldab läbipaistvat, värvitut või kahvatukollast süstelahust. Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 pensüstlit ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Pensüstli MYCLIC kasutamine Enbrel'i süstimiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

Sissejuhatus

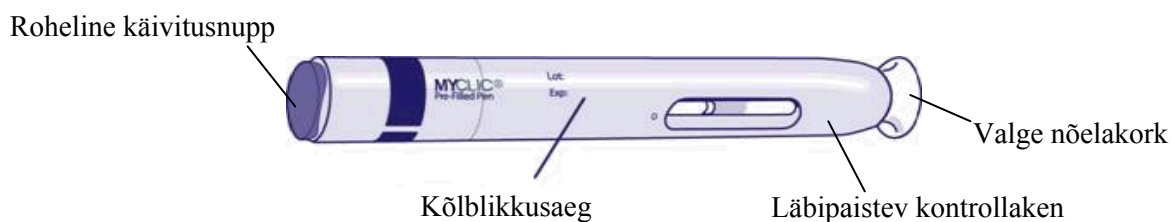
- 1. samm: Ettevalmistus Enbrel'i süstimiseks**
- 2. samm: Süstekoha valik**
- 3. samm: Enbrel'i lahuse süstimine**
- 4. samm: Kasutatud pensüstli MYCLIC hävitamine**

Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas kasutada pensüstlit MYCLIC Enbrel'i süstimiseks. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Enda süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/õde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb pensüstlit MYCLIC õigesti kasutada. Kui teil on süstimise kohta küsimusi, küsige abi oma arstilt või õelt.

Joonis 1

Pensüstel MYCLIC



1. samm: Ettevalmistus Enbreli süstimiseks

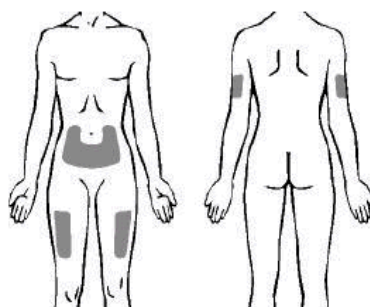
1. Valige puhas, hästivalgustatud tasane tööpind.
2. Koguge kokku süstimiseks vajalikud esemed ja asetage need tasasele tööpinnale.
 - a. **Üks pensüstel MYCLIC ja üks alkoholisisustatud lapp** (võtke need pensüstlite karbist, mida hoiate külmkapis). Ärge raputage pensüstlit.
 - b. **Üks vati- või marlitampoon**
3. **Kontrollige pensüstlile märgitud kõlblikusaega (kuu/aasta).** Kui kuupäev on möödunud, ärge pensüstlit kasutage ja pöörduge abi saamiseks apteekri poole.
4. Kontrollige läbi läbipaistva kontrollakna pensüstlis olevat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatukollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Ärge kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.
5. Jätke valge nõelakork otsa ja oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni Enbreli lahus pensüstlis saavutab toatemperatuuri. Kui oodata, kuni lahus soojeneb toatemperatuurini, võib see süstimise teile mugavamaks muuta. Ärge soojendage seda muul viisil. **Hoidke pensüstlit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

Kuni lahus pensüstlis soojeneb toatemperatuurini, lugege läbi (allpool) 2. samm ja valige süstekoht.

2. samm: Süstekoha valik (vt joonis 2)

1. Soovitav süstekoht on reie keskosa esiküljel. Soovi korral võite kasutada kõhupiirkonda, välja arvatud 5 cm piirkond ümber naba. Keegi teine võib teid süstida ka õlavarre välisküljele.

Joonis 2



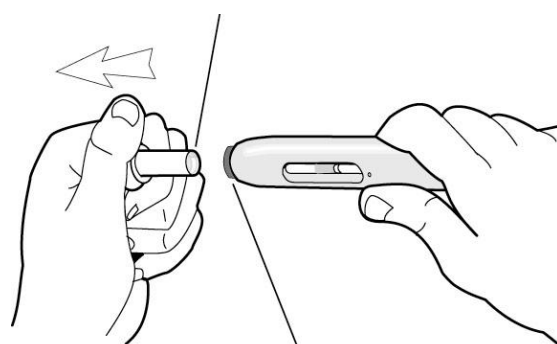
2. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on valulik, marraskil või kõvenenud. Vältige armide või venitusarmidega piirkondi. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta.)
3. Kui teil on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgematesse, paksenenud, punastesse või ketendavatesse nahalaikudesse.

3. samm: Enbreli lahuse süstimine

1. Oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni pensüstlis olev lahus soojeneb toatemperatuurini, ning peske siis seebi ja veega käed.
2. Puhastage süstekoht alkoholisisustatud lapiga, kasutades ringjaid liigutusi, ja laske sellel kuivada. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
3. Võtke pensüstel ja eemaldage valge nõelakork, tõmmates selle otse süstlalt maha (vt joonis 3). Jälgige, et te valge nõelakorgi painutamisega selle eemaldamisel nõela ei vigastaks ja ärge seda peale tagasi pange. Pärast nõelakorgi eemaldamist näete lillat nõela kaitsekate, mis nõela otsast veidi välja ulatub. Nõel on pensüstlis kaitstud kuni pensüstli aktiveerimiseni. Ärge kasutage pensüstlit, kui see on ilma nõelakorgita käest kukkunud.

Joonis 3

Valge nõelakork

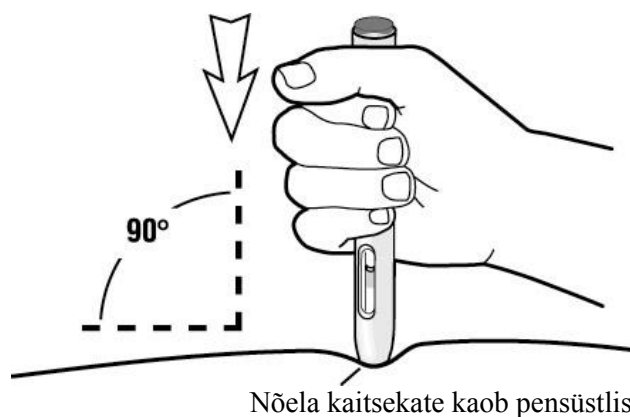


Lilla nõela kaitsekate

4. Kergemaks ja mugavamaks süstimiseks pigistage nahk süstekohal kergelt vaba käe põidla ja nimetissõrme vahele.

5. Hoidke pensüstlit süstekoha suhtes õige nurga all (90°). **Vajutage pensüstli lahtine ots kindlalt vastu nahka**, et nõela kaitsekate täielikult pensüstlisse suruda. Nahk vajub veidi lohku (vt joonis 4). Pensüstel aktiveerub vaid siis, kui nõela kaitsekate on täielikult pensüstlisse surutud.

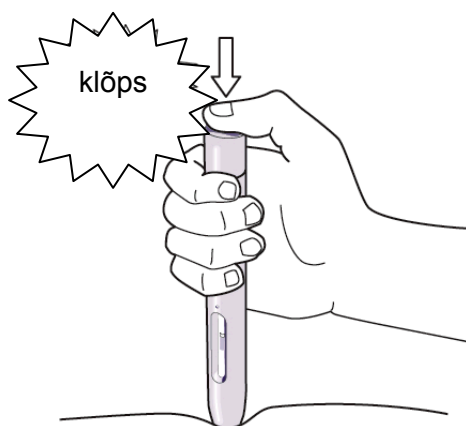
Joonis 4



6. Suruge pensüstel kindlalt vastu nahka, et nõela kaitsekate täielikult pensüstlisse suruda, vajutage süstimise alustamiseks pöidlaga pensüstli otsas oleva **roheline nupu keskele ja vabastage see kohe** (vt joonis 5). Nupu keskele vajutamisel kuulete klõpsu. **Hoidke pensüstlit kindlalt naha vastas, kuni kuulete teist klõpsu** või kuni esimesest klõpsust on möödunud 10 sekundit (kui see aeg täitub varem).

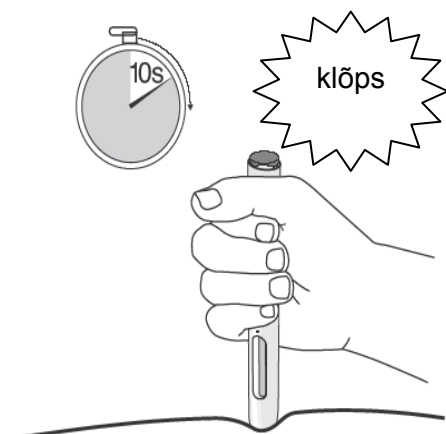
Märkus: kui teil ei õnnestu süstimist kirjeldatud viisil alustada, vajutage pensüstel tugevamalt naha vastu ja vajutage uuesti rohelist nuppu.

Joonis 5



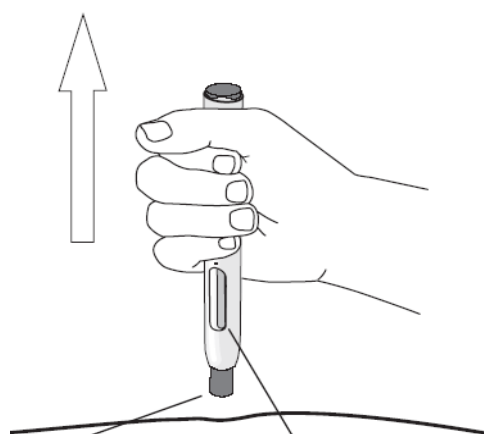
7. Kui kuulete klõpsu (kui te teist klõpsu ei kuule, siis 10 sekundi möödumisel), on süst valmis (vt joonis 6). Nüüd võite võtta pensüstli nahalt ära (vt joonis 7). Pensüstli ülestõstmisel tuleb lilla nõela kaitsekate automaatselt nõelale peale.

Joonis 6



Lilla nõela kaitsekate tuleb nõelale peale

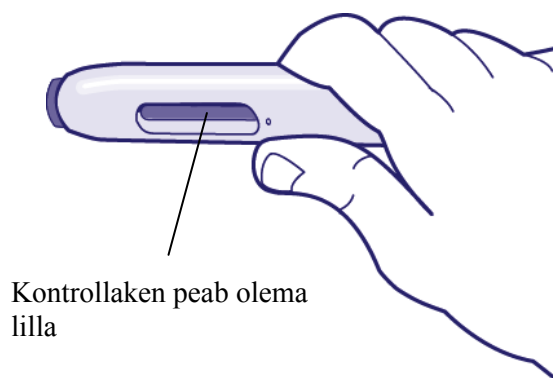
Joonis 7



Kontrollaken on lillaks muutunud

8. Pensüstli kontrollaken peaks nüüd olema üleni lilla, mis kinnitab, et annus on õigesti süstitud (vt joonis 8). Kui aken ei ole üleni lilla, küsige abi õelt või apteekrilt, sest pensüstel võis süstida Enbrelit lahust puudulikult. Ärge proovige pensüstlit uuesti kasutada ja ärge püüdke õe või apteekriga nõu pidamata kasutada teist pensüstlit.

Joonis 8



Kontrollaken peab olema lilla

9. Kui märkate süstekohal veretilka, võite süstekohale 10 sekundiks suruda vati- või marlitampooni. Süstekohta ei tohi hõõruda.

4. samm: Kasutatud pensüstli MYCLIC hävitamine

- Pensüstel on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks – seda ei tohi kunagi uuesti kasutada. Visake kasutatud pensüstel ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele. Ärge poovige nõelale uuesti katet peale panna.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbrelit ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enbrel 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti Etanertsept

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte (selle mõlemat külge), sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi hoiatuskaardi, millel on esitatud tähtis ohutusala teave, mida teil on vaja teada enne ravi Enbreliga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

Informatsioon selles infolehes on jagatud järgnevalt 7 osaks:

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Enbrelit kasutamist
3. Kuidas Enbrelit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrelit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks (vt teisel küljel)

1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgusaktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Enbrelit määratakse ka järgmistele haigustele lastel ja noorukitel:

- sellised juveniilse idiopaatilise artriidi vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raskekujuline psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Enbrel'i kasutamist

Ärge kasutage Enbrel'i

- kui teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbrel'i mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbrel'i süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsiseks nimetatava nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.
- kui lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole kindel, võtke ühendust oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrel'i võtmist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbrel'i rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst lapse ravi kulgu Enbrel'iga eriti hoolikalt jälgima.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** informeerige oma arsti, kui lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** rääkige arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teie lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui teie laps on Enbrel'i kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbrel'iga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne ravi alustamist Enbrel'iga last tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringu ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi hoiatuskaardile. Väga tähtis on rääkida arstile, kui teie laps on põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, rääkige sellest kohe arstile.
- **B-hepatiit:** rääkige arstile, kui teil või teie lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne Enbrel'iga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi. Ravi Enbrel'iga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama Enbrel'i kasutamise.
- **C-hepatiit:** rääkige arstile, kui teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutuda vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel tema ravi Enbrel'iga.
- **Verehäired:** kui lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus, võtke kohe ühendust arstiga. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule verehärele, mis võib nõuda Enbrel-ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** informeerige oma arsti, kui lapsel esineb *sclerosis multiplex*, optiline neuriit (nägemisnärv põletik) või transversaalne müeliit (seljaaju põletik). Arst otsustab, kas Enbrel-ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** informeerige oma arsti, kui lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel'i kasutamisel.
- **Vähk:** öelge arstile enne Enbrel'i manustamist lapsele, kui lapsel on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raskekujulise reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrel'i kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurenedada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk.

Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbreli või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähk, sealhulgas ebatavalisi vähivorme, mis on mõnikord surmaga lõppenud.

Mõnel Enbreli kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Öelge arstile, kui lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.

- **Tuulerõuged:** kui laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, öelge seda kohe arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbreli ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Palun öelge arstile, kui teie hooldada olev laps on varem alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbreli ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teie hooldada oleval lapsel on esinenud Wegeneri granulomatoos, teavitage sellest oma arsti.
- **Diabeediravimid:** informeerige oma arsti, kui lapsel on diabeet või kui ta kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada lapsel Enbreli-ravi ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbreli kasutamist. Enbreli kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.
- **Põletikuline soolehaigus:** Enbreliga ravitud juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on esinenud põletikulist soolehaigust. Rääkige arstile, kui lapsel tekivad kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites.

Enbreli ei tohiks tavaliselt kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Enbrel

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbreli koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Enbreli ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbreli, võib teie imikul olla kõrge nakkuse saamise risk. Lisaks suurenes ühe uuringu kohaselt sünnidefektide sagedus emadel, kes olid saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. On oluline, et teavitaksite imiku arsti ja teisi tervishoiu spetsialiste Enbreli kasutamisest raseduse ajal, enne kui imikule manustatakse mis tahes vaktsiini (lisainformatsiooni saamiseks vt lõik 2 „Vaktsineerimised”).

Enbrel-ravi saavad naised ei tohi imetada, sest Enbrel eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

3. Kuidas Enbrelit kasutada

Kasutamine lastel ja noorukitel

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrelit toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Sobiv annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

10 mg viaal on lastele, kellele on määratud 10 mg või vähem. Iga viaal tuleks kasutada vaid üheks annuseks ühel patsiendil, allesjäänud lahus tuleb hävitada.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või enteesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas või 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg Enbrelit kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrelit ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Enbrelit manustatakse naha alla süstimise teel (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel punktis 7 "Juhend Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks"**. Enbrelit lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbrelit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Enbrelit rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbrelit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Enbrelit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe meenudes, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval, millisel juhul peate vahelejäädud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge andke lapsele kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Enbrelit kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate lapsel ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Enbrel'i manustamine lapsele. Informeerige kohe oma arsti või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine või äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kui lapsel tekib ükskõik milline ülalmainitud sümptom, võib tal olla allergiline reaktsioon Enbrel'i suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, pöörduge kohe arsti poole.

- **tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võib kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad lapse nahal või liigestel
- **verehäirete** nähud nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus
- **närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus
- **südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, õine hingeldus või köha, sinakad küüned või huulte ümbrus lapsel
- **kasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste esinemine nahal
- **autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ning ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine
- luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus
- **veresoonte põletiku** nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel olla fataalsed). Kui täheldate lapsel neid nähte, rääkige sellest kohe arstile või viige laps lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbrel'iga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kahenemise järjekorras:

- **Väga sage** (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse). Süstekoha reaktsioonid (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul). Mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal.

- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigeste infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); lööve; kopsupõletik või kopsude armistumine; veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid.
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskõrge ja hulgiskleroosile või nägemisnärvi või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkus; krampihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); tõusnud maksatestide väärtused; nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakooremiseni; maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopsu, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktiveerumise sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enbrelit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas.

Enne Enbrelit lahuse valmistamist võib Enbrelit säilitada külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmikusse panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb

see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrel külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrel tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist). Viimane kuupäev ei tohi ületada seda kuupäeva, mis on märgitud välispakendile.

Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist on soovitatav see koheselt ära kasutada. Siiski võib lahust kasutada kuni 6 tunni jooksul, kui seda säilitatakse temperatuuril kuni 25°C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu või kahvatukollane, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enbrel sisaldab

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbrel'i üks 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulbri ja lahusti viaal sisaldab 10 mg etanertsepti. Valmislahus sisaldab 10 mg/ml etanertsepti.

Abiained on:

pulber: mannitool (E421), sahharoos, trometamool.

lahusti: süstevesi.

Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti on saadaval valge pulbrina koos lahustiga süstelahuse valmistamiseks (pulber süstelahuse valmistamiseks). Iga pakend sisaldab 4 viaali, 4 eeltäidetud süstalt süsteveega, 4 süstlanõela, 4 viaaliadapterit ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

Tootja:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

7. Juhend Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

- a. Sissejuhatus
- b. Ettevalmistus süstimiseks
- c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks
- d. Lahusti lisamine
- e. Enbreli lahuse väljatõmbamine viaalist
- f. Nõela asetamine süstlasse
- g. Süstekoha valik
- h. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbreli lahuse süstimine
- i. Süstevahendite hävitamine

a. Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbreli süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda täpselt samm-sammult. Õige süstimistehnika ja lapsele manustatava annuse osas juhendab teid esmalt lastearst või õde. Ärge püüdke ravimit süstida lapsele enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Süstelahust ei tohi segada samas süstlas või viaalis mitte ühegi teise ravimiga. Enbreli säilitamise kohta vt lõik 5.

b. Ettevalmistus süstimiseks

- Peske korralikult käed.
- Otsige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Ravimialus peab sisaldama alltoodud esemeid. (Kui ei sisalda, ärge ravimialust kasutage, vaid konsulteerige apteekriga). Kasutage ainult nimetatud esemeid. **Ärge** kasutage mingit muud süstalt.

1 Enbreli viaal

1 eeltäidetud süstal, mis sisaldab selget, värvitut lahustit (süstevett)

1 nõel

1 viaaliadapter

2 alkoholiga immutatud lappi

- Kontrollige kõlblikkusaegu nii viaali kui ka süstla etiketil. Neid ei tohi pärast pakendil näidatud kõlblikkusaja (kuu ja aasta) möödumist kasutada.

c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks

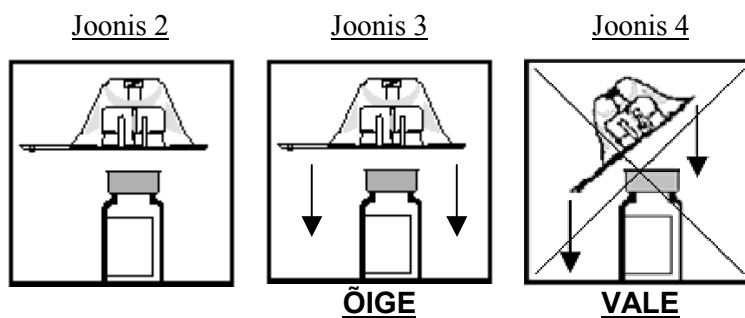
- Eemaldage aluselt esemed.
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate (vt joonis 1). Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.

Joonis 1



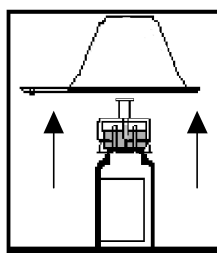
- Puhastage Enbreli viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam kätega või ükskõik mis esemetega puudutage.

- Asetage viaal püstiselt puhtale, tasasele pinnale.
- Eemaldage viaaliadapterilt paberist ümbris.
- Plastikümbrises viaaliadapter asetage Enbrel'i viaali otsa nii, et viaali adapteri teravik on tsentreeritud viaali korgil asuva tõstetud rõnga sisse (vt joonis 2).
- Hoidke viaali ühe käega kindlalt tasasel pinnal. Teise käega vajutage **SUUNAGA OTSE ALLA TUGEVALT** adapteri pakendile, kuni tunnete, kuidas adapteri otsik tungib läbi viaali korgi ja **TUNNETE JA KUULETE, KUIDAS ADAPTERI SERV LUKUSTUB KOHALE** (vt joonis 3). **Ärge** suruge adapterit alla nurga all (vt joonis 4). On tähtis, et viaali adapteri teravik läbib täielikult viaali korgi.



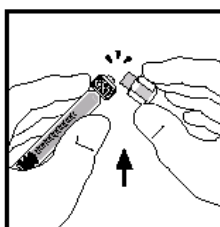
- Hoides viaali ühe käega, eemaldage teisega viaaliadapteri plastikpakend (vt joonis 5).

Joonis 5



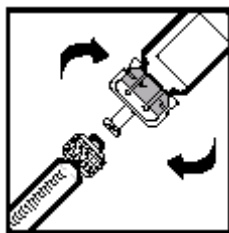
- Eemaldage süstla otsikult puudutamist kaitsev kate, murdes ära valge katte piki perforatsiooni. Selleks hoidke kinni valge katte kaelusest, haarates teise käega valge katte otsast. Painutage seda alla ja üles kuni murdumiseni (vt joonis 6). **Ärge eemaldage valget kaelust, mis jääb süstlale.**

Joonis 6



- Kui perforatsioon otsiku ja kaeluse vahel on juba murdunud, siis ärge seda süstalt kasutage. Sel juhul alustage uue ravimialusega.
- Hoides süstla klaaskolbi (mitte valget kaelust) ühes käes ja viaali adapterit (mitte viaali) teises käes, ühendage süstal viaaliadapteriga asetades süstla otsiku viaaliadapteri avasse ning keerake kellaosuti liikumise suunas kuni täielikku sulgumiseni (vt joonis 7).

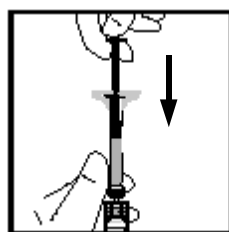
Joonis 7



d. Lahusti lisamine

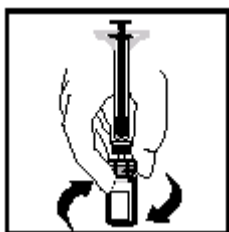
- Hoides viaali püstiselt tasasel pinnal, suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT**, kuni kogu lahusti on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 8).
- Kui lahusti on lisatud Enbrelile, võib kolb iseenesest üles liikuda. See toimub tänu õhusurvele ja ei tohiks muret tekitada.

Joonis 8



- Hoides süstalt ikka veel viaali küljes, pöörake pulbri lahustamiseks viaali ettevaatlikult mõned korrad ringi (vt joonis 9). Viaali **EI TOHI** raputada. Oodake, kuni kogu pulber lahustub (tavaliselt võtab see aega vähem kui 10 minutit). Lahus peab olema selge ja värvitu, lahuses ei tohi olla mingeid klompe, helbeid ega muid nähtavaid osakesi. Viaali võib jääda mõningal määral valget vahtu – see on normaalne. Enbrelit **EI TOHI** kasutada juhul, kui kogu pulber ei ole lahustunud 10 minutiga. Sellisel juhul alustage protseduuri uuesti uue annuse ettevalmistamise alusega.

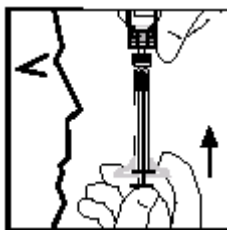
Joonis 9



e. Enbrelit lahuse väljatõmbamine viaalst

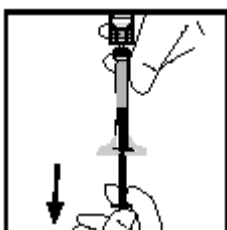
- Lastearst ja õde peavad teid informeerima, milline on õige kogus lahust, mis tuleb viaalst välja tõmmata. Kui arst ei ole teile juhendeid andnud, palun kontakteeruge arstiga.
- Süstal ikka veel viaali ja viaaliadapteri küljes, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Suruge süstlakolb kogu ulatuses süstlasse (vt joonis 10).

Joonis 10



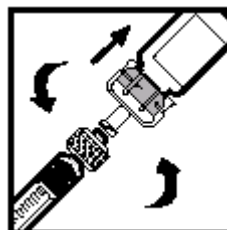
- Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 11). Välja tuleb tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te olete tõmmanud kogu Enbreli viaalist süstlasse, võib tekkida süstlasse õhumulle. Ärge selle pärast muretsege, kuna eemaldate selle hiljem.

Joonis 11



- Hoides viaali tagurpidi, keerake vastupäeva süstal viaaliadapteri küljest lahti (vt joonis 12).

Joonis 12

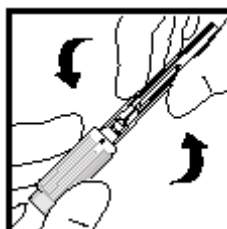


- Asetage täidetud süstal puhtale ja tasasele alusele. Veenduge, et selle ots ei puuduta midagi. Olge ettevaatlik, et ei vajutaks kolvile.

f. Nõela asetamine süstlasse

- Nõel asub steriilsuse eesmärgil plastikkonteineris.
- Plastikkonteineri avamiseks hoidke lühemat ja laiemat otsa ühes käes. Teise käega võtke kinni konteineri pikemast otsast.
- Tihendi murdmiseks painutage pikemat otsa üles-alla, kuni see murdub (vt joonis 13).

Joonis 13



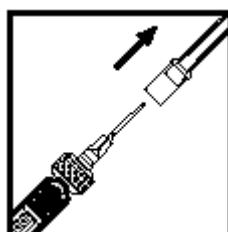
- Kui pikemal otsal on kate murtud, eemaldage lühem ja laiem ots plastikkonteinerist.
- Nõel peab jääma pakendi pikemasse otsa.
- Hoides nõela ja konteinerit ühes käes, võtke teise käega süstal ja asetage süstla otsik nõela avasse.
- Kinnitage süstal nõela külge, keerates seda kellaosuti liikumise suunas, kuni on täielikult suletud (vt joonis 14).

Joonis 14



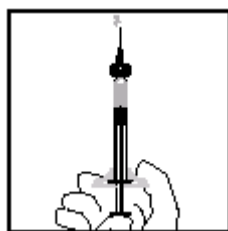
- Eemaldage süstlanõelalt kate nii, et te ei puuduta nõela ning et nõel ei puutu millegagi kokku (vt joonis 15). Ärge painutage ega väänake katet, et vältida nõela kahjustamist.

Joonis 15



- Hoides süstalt ülespidi, eemaldage õhumullid süstlast, surudes aeglaselt kolbi, kuni õhk on läinud (vt joonis 16).

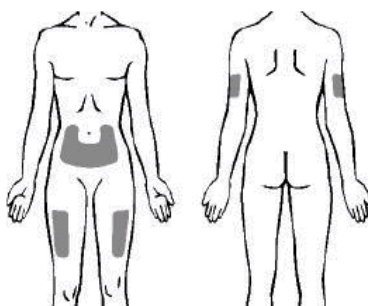
Joonis 16



g. Süstekoha valik

- Enbreli süstimiseks on kolm soovitatavat süstekohta: 1) reie keskosa esikülge; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre väliskülge (vt joonis 17). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

Joonis 17

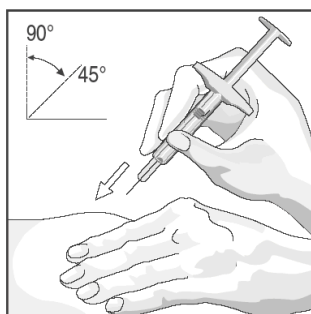


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida **EI TOHI** piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

h. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine

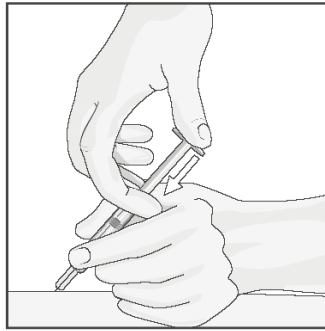
- Puhastage uue alkoholis niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **ÄRGE** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
- Torgake nõel kiire ja lühida liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 18). Kui olete juba kogenum, leiate lapse jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 18



- Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus **aeglaselt** ja ühtlase kiirusega (vt joonis 19).

Joonis 19



- Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel.
- Vajutage 10 sekundiks vatitups süstekohale. Süstekoht võib veidi veritseda. Süstekohta **EI TOHI** hõõruda. Süstekohale võib peale panna sideme.

i. Süstevahendite hävitamine

Süstalt ja nõelu **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, õe või apteekri juhistele.

Kui teil tekib veel küsimusi, pöörduge Enbrel'i ravi kogemustega arsti, õe või apteekri poole.