

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 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.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber (süstelahuse pulber).  
Pulber on valge.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

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

Enbrel on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda eelnevalt ei ole ravitud 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 ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

#### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, 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 tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

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

### Naastuline psoriaas

Mõõduka kuni raske 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).

### Naastuline psoriaas lastel

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 ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

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 manustamise 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. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

#### *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 paranemiseni, 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 ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse osas 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*

Enbreli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### 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.

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

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel lastel vanuses alla 2 aasta Enbreli üldjuhul ei kasutata.

### Naastuline psoriaas lastel (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 Enbreli üldjuhul ei kasutata.

## Manustamisviis

Enbreli manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbreli süstelahuse pulber muuta manustamiskõlblikuks 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised Enbreli manustamiskõlblikuks muudetud süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”. Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäänud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

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

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi kaubanduslik nimi ja partii number selgelt dokumenteerida (esitada) patsiendi kaardis.

##### Infektsioonid

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

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatud 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 tekib Enbreliga ravi ajal 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. Ettevaatlik tuleb olla Enbreliga ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelarenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

##### 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, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi kaardile. 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 enne ravi alustamist Enbreliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Enbreliga ravimise kasu/riski suhet.

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 teatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teatud 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 Enbrelil kasutada ettevaatusega.

### Samaaegne ravi anakinraga

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

### Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelil 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

Enbrelil manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrelil ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh Enbrel, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus Enbrelil raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti ei esinenud 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 Enbrelil ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster* i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrelil ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

### Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

*Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)*

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

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga 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. Turuletulekujärgsel 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 vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, 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 turuletulekujärgsel 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 melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbreli kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

#### Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad Enbrelit. 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.

#### Autoantikehade teke

Enbreliga 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 Enbreliga 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

Enbreliga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel 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.

### Kombinatsioonravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga 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 esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrel'i pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole tõestatud.

Enbrel'i kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusterapiaga 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 (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele Enbrel'i määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt 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, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrel'i või platseebot, ei olnud Enbrel'i 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

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka Enbrel'i (ravi pikkuse mediaan 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.

### Hüpoplükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrel'iga 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 Enbreliga kasutatavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

### *Lapsed*

### Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne Enbreliga ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

## **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 platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii Enbrelit kui anakinrat, täheldati 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 Enbreliga samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

### Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati Enbreliga 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.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vaktsineerimisteave vt lõik 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 naised peavad rasedumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Enbreliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

## Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1,0...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate väärengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Enbrel'i võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal Enbreliga ravitud naispatsientide imikute vereseerumis. 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

Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitumise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Enbrel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **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), peavalu, allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbrelil puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikkest infektsioonidest ja sepsisest. Samuti on Enbrelil 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 pantsütopeenias ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Enbrelil 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 läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt 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).

| Organ-süsteemi klass   | 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   | Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |   | Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )* |                         | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                    |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvaja (sh tsüstid ja polüübid) |   |   | Mittemelanoom-nahavähid* (vt lõik 4.4)   | Maliigne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia   |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom              |
| Vere ja lümfisüsteemi häired   |   |   | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia  | Pantsütopeenia*   | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)* |
| Immuunsüsteemi häired  |   | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaluskoe kahjustused”), autoantikehade teke* | Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospaasm), sarkoidoos   |                         | Dermatümüosiidi sümptomite halvenemine                            |
| Närvisüsteemi häired   | Peavalu   |   |  | <i>Sclerosis multiplex</i> 'ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele  |                         |   |

| Organ-süsteemi klass                             | Väga sage<br>≥ 1/10 | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100   | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000  | Väga harv<br>< 1/10 000          | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--|---------------------|--------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
|  |                     |                                |   | viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood |                                  |  |
| Silma kahjustused                                |                     |                                | Uveit, skleriit   |  |                                  |  |
| Südame häired                                    |                     |                                | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)   | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)  |                                  |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                     |                                |   | Interstiitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*   |                                  |  |
| Seedetrakti häired                               |                     |                                | Põletikuline soolehaigus  |  |                                  |  |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                     |                                | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*   | Autoimmuunne hepatiit*   |                                  |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |                     | Pruritus, lööve                | Angioödeem, psoriaas (sh uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkusvaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid   | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |  |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |                     |                                |   | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom   |                                  |  |

| Organ-süsteemi klass                          | Väga sage<br>≥ 1/10   | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100 | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000 | Väga harv<br>< 1/10 000 | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|
| Neerude ja kuseteede häired                   |   |                                |                                       | Glomerulonefriit                    |                         |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Püreksia                       |                                       |                                     |                         |  |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Kliinilistes uuringutes sai Enbreliga 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning Enbreliga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud 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 juhust teatati kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti Enbreliga.

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 turuletulekujärgsel 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. Keskmise kestus oli ligikauduligikaudu 3...5 päeva. Enbreliga ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. Lisaks ilmnesid mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstehtedel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrolliga 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 lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) 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 (võimalik), 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 Enbreli, metotreksaati ning Enbreli ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et Enbreli ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

Enbreli või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. 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).

Enbreli 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, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast Enbreliga ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Enbreliga suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh võõtohatis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli Enbreli kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest 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 patsientidega (5%). Patsientide protsent, 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 võrreldes platseeboga. Pikaajalise Enbreliga ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele 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*

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

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus

(esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt 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'i raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv <1000/mm<sup>3</sup>). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

#### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

### Lapsed

#### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

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

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid 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%) Enbrel'i 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrel'i-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel Enbrel'i, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsiendiaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsiendiaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta).

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

#### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4...17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> 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- $\alpha$ ) 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 retseptoriga raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuv vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna 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 rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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



### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga 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  $p < 0,01$ .

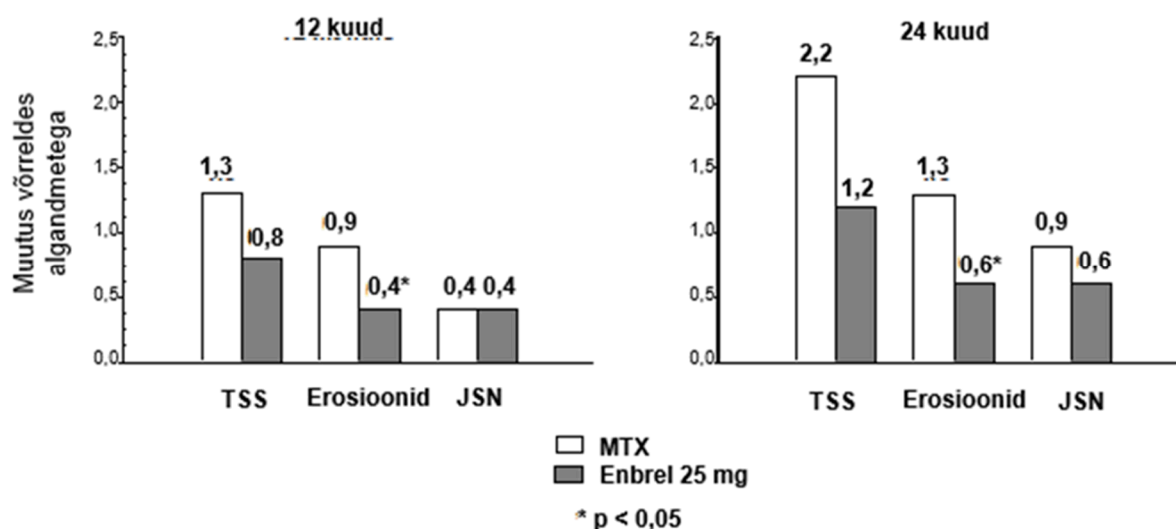
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrel'i, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbrel'iga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. 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'iga ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel'iga ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi Enbrel'iga ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (< 3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaadiga ravi saanud. 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. Enbrel'i annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4...1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbrel'iga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil ligikauduligikaudu 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 väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespiir kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrel'i 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 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 reumatoidartriidiga patsientidel ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust 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<br>(n=228) | Enbrel<br>(n=223) | Enbrel +<br>metotreksaat<br>(n=231) |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| <b>ACR ravivastused<sup>a</sup></b> |                         |                   |                                     |
| ACR 20                              | 58,8%                   | 65,5%             | 74,5% <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 50                              | 36,4%                   | 43,0%             | 63,2% <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 70                              | 16,7%                   | 22,0%             | 39,8% <sup>†,ϕ</sup>                |
| <b>DAS</b>                          |                         |                   |                                     |
| Algne skoor <sup>b</sup>            | 5,5                     | 5,7               | 5,5                                 |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup>  | 3,0                     | 3,0               | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                  |
| Remissioon <sup>c</sup>             | 14%                     | 18%               | 37% <sup>†,ϕ</sup>                  |
| <b>HAQ</b>                          |                         |                   |                                     |
| Algne                               | 1,7                     | 1,7               | 1,8                                 |
| 52. ravinädalal                     | 1,1                     | 1,0               | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                  |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

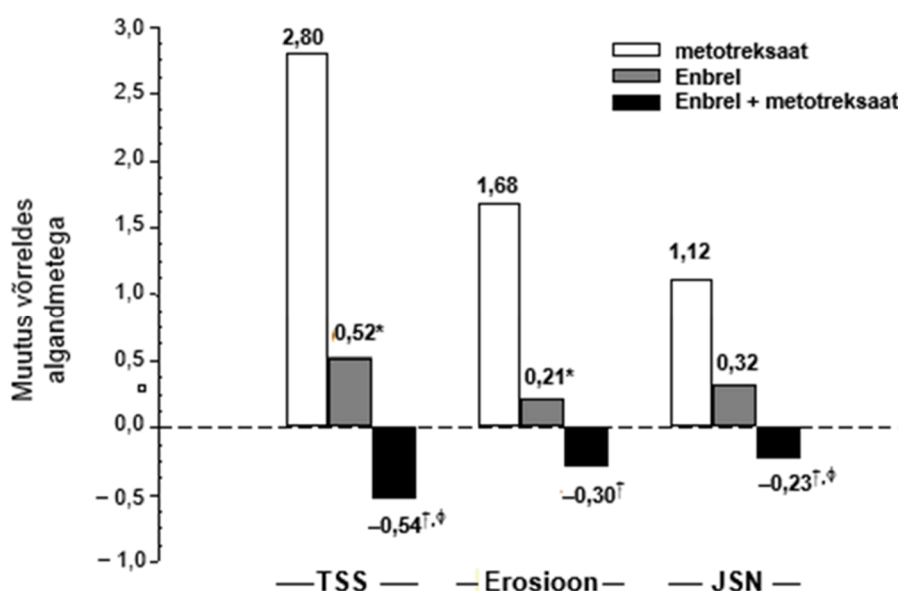
b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid.

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.

Radiograafiline progresseerumine oli Enbrel-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoterapia 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.

Enbrel ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes Enbrel monoteeraapia ja metotreksaadi monoteeraapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrel monoteerial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoteeraapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus 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 Enbrel ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%;  $p < 0,05$ ). Erinevus Enbrel ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ( $p < 0,05$ ). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrel (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga 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 Enbrel ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

#### *Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne interfalangeaalliigete 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  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega  $\leq 25$  mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas 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:

**Platseebokontrolliga uuringu tulemused  
psoriaatilise artriidiga patsientidel**

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

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi 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. Enbreliga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud (p < 0,001).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus ≤ 0,5) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, p ≤ 0,001). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

**Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega**

| Aeg     | Platseebo<br>(n=104) | Etanertsept<br>(n=101)    |
|---------|----------------------|---------------------------|
| 12. kuu | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE=standardviga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil patsientide 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 piisavalt tõendeid uuritud patsientide vähese arvu tõttu.

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 ravi Enbrel'iga. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  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 HMRide, MSPVAd 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) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

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

| <b>Platseebokontrolliga uuringu tulemused anküloseeriva spondüliidiga patsientidel</b> |                      |                 |
|--|----------------------|-----------------|
|  | Patsientide protsent |                 |
| Anküloseeriva spondüliidi ravivastus   | Platseebo<br>N=139   | Enbrel<br>N=138 |
| ASAS 20  |                      |                 |
| 2 nädalat  | 22                   | 46 <sup>a</sup> |
| 3 kuud   | 27                   | 60 <sup>a</sup> |
| 6 kuud   | 23                   | 58 <sup>a</sup> |
| ASAS 50  |                      |                 |
| 2 nädalat  | 7                    | 24 <sup>a</sup> |
| 3 kuud   | 13                   | 45 <sup>a</sup> |
| 6 kuud   | 10                   | 42 <sup>a</sup> |
| ASAS 70  |                      |                 |
| 2 nädalat  | 2                    | 12 <sup>b</sup> |
| 3 kuud   | 7                    | 29 <sup>b</sup> |
| 6 kuud   | 5                    | 28 <sup>b</sup> |

a:  $p < 0,001$ , Enbrel vs. platseebo  
b:  $p = 0,002$ , Enbrel vs. platseebo

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. 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 üks kord nädalas manustatud 50 mg Enbrel'i (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg Enbrel'i ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

## Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga täiskasvanud patsiendid

### 1. uuring

Enbrel'i efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18...49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüoartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüoartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrel'i 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 Enbrel'i 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 ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. 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<br>N=106...109* | Enbrel<br>N=103...105* |
|--|---------------------------|------------------------|
| ASAS** 40                                    | 15,7                      | 32,4 <sup>b</sup>      |
| ASAS 20                                      | 36,1                      | 52,4 <sup>c</sup>      |
| ASAS 5/6                                     | 10,4                      | 33,0 <sup>a</sup>      |
| ASAS-i osaline remissioon                    | 11,9                      | 24,8 <sup>c</sup>      |
| BASDAI***50                                  | 23,9                      | 43,8 <sup>b</sup>      |

\*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 spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks)

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.

## 2. uuring

Mitmekeskuselises avatud, 3 perioodiga 4. faasi uuringus hinnati Enbreliga ravi ärajätmist ja taasalustamist aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kes saavutasid pärast 24-nädalast ravi piisava ravivastuse (inaktiivne haigus määratleti C-reaktiivset valku (CRP) kasutava anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoori (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) järgi kui ASDAS CRP skoor alla 1,3).

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüloartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüloartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT-uuringus positiivne leid (MRT-uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüloartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui hsCRP > 3 mg/l) ja kellel olid skriininguviisidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult Enbrelit 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põletikuvastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti kui erütrotsüütide settimise kiiruse (erythrocyte sedimentation rate, ESR) kasutatav ASDAS-i skoor (ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti Enbrelit annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

2. perioodil suurenes nende patsientide osakaal, kellel esines  $\geq 1$  ägenemine, 22%-lt (25/112) 4. nädalal 67%-ni (77/115) 40. nädalal. Kokkuvõttes esines 75% (86/115) patsientidest ägenemine mis tahes ajahetkel 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist.

2. uuringu oluline teisene eesmärk oli hinnata ägenemiseni kulunud aega pärast Enbreliga ravi ärajätmist ja lisaks võrrelda aega ägenemiseni nendel 1. uuringus osalenud patsientidel, kes täitsid nõuded osalemiseks 2. uuringu ärajätufaasis ja jätkasid ravi Enbreliga.

Pärast Enbreliga ravi ärajätmist ägenes haigus mediaanselt 16 nädala möödudes (95% usaldusvahemik: 13...24 nädalat). Alla 25% 1. uuringus osalenud patsientidest, kellel ravi ära ei jäetud, esines haiguse ägenemine sama 40 nädala jooksul nagu 2. uuringu 2. perioodil. Aeg haiguse ägenemiseni oli statistiliselt oluliselt lühem neil uuritavatel, kes lõpetasid ravi Enbreliga (2. uuring) võrreldes uuritavatega, kes said pidevat ravi etanertseptiga (1. uuring),  $p < 0,0001$ .

Neist 87 patsiendist, kes alustasid osalemist 3. perioodil ja said uuesti ravi Enbrelit annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul, saavutas 62% (54/87) uuesti inaktiivse haiguse, neist 50% saavutas selle uuesti 5 nädala jooksul (95% usaldusvahemik: 4...8 nädalat).

### *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 vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Enbrelit efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrelit muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrelit ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga 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  $\geq 18$ -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras  $\geq 10\%$  keha pinnast. Üks sada 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 (PASI) 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 topeltperioodi raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrelit annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupid 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**

|   | -----Uuring 2-----          |   |                    |                                   | -----Uuring 3----- |                             |   | -----Uuring 4----- |                                   |       |                            |  |       |                                  |                    |
|---|-----------------------------|---|--------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|---|--------------------|-----------------------------------|-------|----------------------------|--|-------|----------------------------------|--------------------|
|   | Platseebo<br>n=166<br>nd 12 | -----Enbrel-----<br>25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n= |                    | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n= |                    | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----Enbrel-----<br>25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n= |                    | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n= |       | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----Enbrel-----<br>50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n= |       | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n= |                    |
| Ravivastus (%)  |                             |   | 162                | 162                               | 164                |                             | 164   |                    | 196                               | 196   |                            | 196  | 196   |                                  | 96                 |
|   |                             | nd 12   | nd 24 <sup>a</sup> | nd 12                             | nd 24 <sup>a</sup> |                             | nd 12   | nd 12              | nd 12                             | nd 12 |                            | nd 12  | nd 12 | nd 12                            | nd 24 <sup>a</sup> |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>puhas | 5                           | 34*   | 39                 | 49*                               | 55                 | 4                           | 39*   | 57*                | 4                                 | 39*   | 64                         |  |       |                                  |                    |

\*  $p < 0,0001$ , 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* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24-nädalase ravi lõpuni.

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  $\geq 150\%$ , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekkeni (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemisnähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan 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 Enbrelit ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

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

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

#### *Enbrelit-vastased antikehad*

Mõnede 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%, psoriaasiga lastel 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 lapsed*

Enbrelit ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, 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 ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbrelit subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbreliga 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

≥ 30% ulatuses kolmes kuuest ja paranemine ≥ 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 Enbrelil, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p=0,007$ ). Enbreliga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt Enbrelil, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

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

Enbrelil monoteraapia ( $n=103$ ), Enbrelil 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 ( $n = 127$ ) 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) Enbrelil 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 liigese arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt Enbrelil, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi Enbreliga ja 45 patsienti (41%) olid ravi Enbreliga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alatiseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperioodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli Enbrelil pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taasalustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati 30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine ≥ 30% ulatuses vähemalt kolmes kuuest ja paranemine ≥ 30% ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuuest ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast Enbreliga ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

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

#### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Enbrelil efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise

üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapindalast ja PASI  $\geq 12$ ). 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 laste ravitulemused 12 nädala möödudes

|                                  | Enbrel<br>0,8 mg/kg üks kord<br>nädalas<br>(N=106) | Platseebo<br>(N=105) |
|----------------------------------|--|----------------------|
| PASI 75, n (%)                   | 60 (57%) <sup>a</sup>                              | 12 (11%)             |
| PASI 50, n (%)                   | 79 (75%) <sup>a</sup>                              | 24 (23%)             |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>                              | 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 Enbrelit rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrelit 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 Enbreliga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), 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 ligikaudu 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrelit nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  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 Enbrelit manustamisel üks kord nädalas ( $n=21$ ) ja 25 mg Enbrelit 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 ristuvastu uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Annülokeeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt  $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse 50 mg Enbrelit üks kord nädalas ( $N=154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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 eritub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, ligikaudu 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 proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

## Eripopulatsioonid

### *Neerukahjustus*

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

### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### *Eakad*

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

## Lapsed

### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbrel'i 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 lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4...17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi tasakaalukontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6...2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 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 Enbrel 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 (AUC põhjal) 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 puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleks manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit võib säilitada kuni 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev klaasviaal (2 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Pakend sisaldab 4 viaali Enbreliga ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Kasutus- ja käsitlemisjuhend

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

Üksikasjalikud juhised manustamiskõlblikuks muudetud Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/99/126/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. november 2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti 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 tuumor nekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber).

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 täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

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

Enbrel on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, keda eelnevalt ei ole ravitud 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 ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

#### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, 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 tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

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

### Naastuline psoriaas

Mõõduka kuni raske 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).

### Naastuline psoriaas lastel

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 ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

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 manustamise 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. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

#### *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 paranemiseni, 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 ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse osas 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 ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### 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.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid lastel vanuses 2...3 aastat ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on lastel vanuses 2...3 aastat 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 lastel vanuses alla 2 aasta Enbrel'i üldjuhul ei kasutata.

### Naastuline psoriaas lastel (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 muuta manustamiskõlblikuks 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised manustamiskõlblikuks muudetud Enbrel'i süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”. Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamiskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäädud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

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

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi kaubanduslik nimi ja partii number selgelt dokumenteerida (esitada) patsiendi kaardis.

##### Infektsioonid

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

Seoses Enbrel'i kasutamisega on teatud 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 tekib Enbreliga ravi ajal 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. Ettevaatlik tuleb olla Enbreliga ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelarenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

##### 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, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi kaardile. 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 enne ravi alustamist Enbreliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Enbreliga ravimise kasu/riski suhet.

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 teatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teatud 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 saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Enbrel kasutada ettevaatusega.

### Samaaegne ravi anakinraga

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

### 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 4.5).

### Allergilised reaktsioonid

Enbrel manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbreliga ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Lahjendi süstla kummist otsakork (sulgur) sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kummi), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrel käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh Enbrel, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus Enbreliga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud 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 Enbreliga ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrel ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

### Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

*Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)*

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

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga 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. Turuletulekujärgsel 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 vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, 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 turuletulekujärgsel 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 melanoomi- ja mittemelanoomset nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbreli kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

### Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad Enbrelit. 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.

### Autoantikehade teke

Enbreliga 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 Enbreliga 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

Enbreliga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv

polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel 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.

### Kombinatsioonravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga 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 esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelil pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole tõestatud.

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 (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele Enbrelil määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt 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 Enbreliga.

### Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks Enbrelil või platseebot, ei olnud Enbrelil efektiivne ning Enbreliga 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

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka Enbrelil (ravi pikkuse mediaan 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.

### Hüopoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbreliga 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 Enbreliga kasutatavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

### *Lapsed*

### Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne Enbreliga ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

## **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 platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii Enbrelit kui anakinrat, täheldati 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 Enbreliga samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

### Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati Enbreliga 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.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vaktsineerimisteave vt lõik 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 naised peavad rasedustamise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Enbreliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

## Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1,0...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate väärengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Enbrelit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal Enbreliga ravitud naispatsientide imikute vereseerumis. 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

Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitumise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Enbrel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **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), peavalu, allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.



Samuti on Enbrelil puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikke infektsioonidest ja sepsisest. Samuti on Enbrelil 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 pantsütopeenias ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Enbrelil 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 läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt 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).

| Organ-süsteemi klass  | 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  | Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |  | Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )* |                         | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                    |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvajad (sh tsüstid ja polüübid) |   |  | Mittemelanoomnahavähid* (vt lõik 4.4)  | Maliigne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia   |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom              |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  |   |  | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia  | Pantsütopeenia*   | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)* |
| Immuunsüsteemi häired   |   | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“), autoantikehade teke* | Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospasm), sarkoidoos  |                         | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine                            |
| Närvisüsteemi häired  | Peavalu   |  |  | <i>Sclerosis multiplex</i> 'ile või   |                         |   |

| Organ-süsteemi klass                             | Väga sage<br>≥ 1/10 | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100   | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000  | Väga harv<br>< 1/10 000          | Teadmata (ei<br>saa hinnata<br>olemasolevat<br>e andmete<br>alusel) |
|--|---------------------|--------------------------------|---|--|----------------------------------|---|
|  |                     |                                |   | lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sh Guillain-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krambihood |                                  |   |
| Silma kahjustused                                |                     |                                | Uveit, skleriit   |  |                                  |   |
| Südame häired                                    |                     |                                | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)   | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)  |                                  |   |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                     |                                |   | Interstitiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*   |                                  |   |
| Seedetrakti häired                               |                     |                                | Põletikuline soolehaigus  |  |                                  |   |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                     |                                | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*   | Autoimmuunne hepatiit*   |                                  |   |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |                     | Pruritus, lööve                | Angioödeem, psoriaas (sh uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkusvaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid   | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |   |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |                     |                                |   | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom   |                                  |   |
| Neerude ja kuseteede häired                      |                     |                                |   | Glomerulonefriit   |                                  |   |

| Organ-süsteemi klass                          | Väga sage<br>≥ 1/10   | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100 | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000 | Väga harv<br>< 1/10 000 | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Püreksia                       |                                       |                                     |                         |  |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning Enbreliga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud 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 kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti Enbreliga.

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 turuletulekujärgsel 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 ligikaudu 3...5 päeva. Enbreliga ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. 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.

Kontrolliga 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 lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) 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 (võimalik), 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, metotreksaadi ning Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide

esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et Enbreli ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurenda.

Enbreli või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. 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).

Enbreli 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, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast Enbreliga ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Enbreliga 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 Enbreli kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest 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 patsientidega (5%). Patsientide protsent, 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 võrreldes platseeboga. Pikaajalise Enbreliga ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele 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*

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

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt 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'iga raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv < 1000/mm<sup>3</sup>). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

## Lapsed

### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

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

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid 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 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrel'i-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel Enbrel'i, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsiendiaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsiendiaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta).

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

### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4...17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> 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: immunosuppressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- $\alpha$ ) 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 pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna 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 rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga 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  $p < 0,01$ .

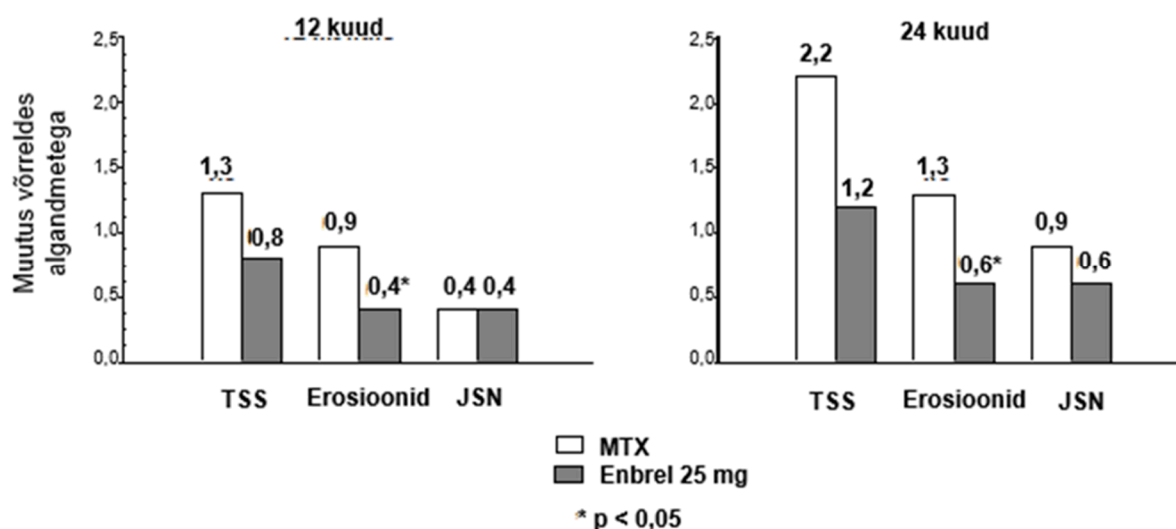
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrel'i, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbrel'iga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. 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'iga ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel'iga ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi Enbrel'iga ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (< 3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaadiga ravi saanud. 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. Enbrel'i annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4...1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbrel'iga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 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 väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrel'i 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilise kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 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 reumatoidartriidiga patsientidel ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust 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<br>(n=228) | Enbrel<br>(n=223) | Enbrel +<br>metotreksaat<br>(n=231) |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| <b>ACR ravivastused<sup>a</sup></b> |                         |                   |                                     |
| ACR 20                              | 58,8%                   | 65,5%             | 74,5% <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 50                              | 36,4%                   | 43,0%             | 63,2% <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 70                              | 16,7%                   | 22,0%             | 39,8% <sup>†,ϕ</sup>                |
| <b>DAS</b>                          |                         |                   |                                     |
| Algne skoor <sup>b</sup>            | 5,5                     | 5,7               | 5,5                                 |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup>  | 3,0                     | 3,0               | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                  |
| Remissioon <sup>c</sup>             | 14%                     | 18%               | 37% <sup>†,ϕ</sup>                  |
| <b>HAQ</b>                          |                         |                   |                                     |
| Algne                               | 1,7                     | 1,7               | 1,8                                 |
| 52. ravinädalal                     | 1,1                     | 1,0               | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                  |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

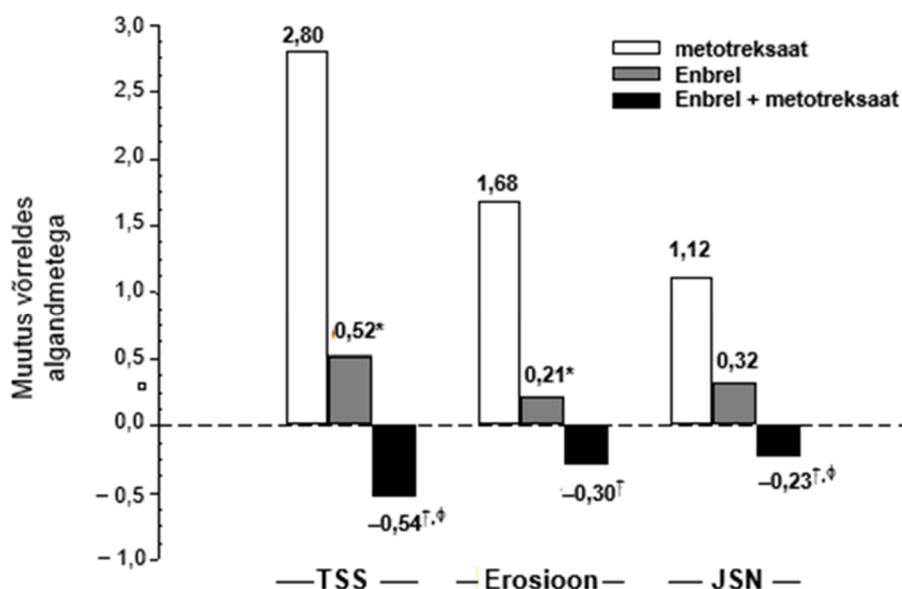
b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid

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.

Radiograafiline progresseerumine oli Enbrel-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoterapia 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.

Enbrel ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes Enbrel monoteeraapia ja metotreksaadi monoteeraapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrel monoteerial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoteeraapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus 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 Enbrel ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%;  $p < 0,05$ ). Erinevus Enbrel ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ( $p < 0,05$ ). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrel (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga 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 Enbrel ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

#### *Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne 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  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega  $\leq 25$  mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas 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:

**Platseebokontrolliga uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel**

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

a: 25 mg Enbrel'i subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi 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. Enbreliga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud (p < 0,001).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafilise uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus ≤ 0,5) 12. kuul Enbrel'i rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%, p ≤ 0,001). Enbrel'i mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

**Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega**

| Aeg     | Platseebo<br>(n=104) | Etanertsept<br>(n=101)    |
|---------|----------------------|---------------------------|
| 12. kuu | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE=standardviga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil patsientide 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 piisavalt tõendeid uuritud patsientide vähese arvu tõttu.

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 ravi Enbrel'iga. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  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 HMRide, MSPVAd 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) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

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

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

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. 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 üks kord nädalas manustatud 50 mg Enbrel'i (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg Enbrel'i ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

## Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga täiskasvanud patsiendid

### 1. uuring

Enbrel'i efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18...49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüoartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüoartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg Enbrel'i 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 Enbrel'i 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 ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. 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<br>N=106...109* | Enbrel<br>N=103...105* |
|--|---------------------------|------------------------|
| ASAS** 40                                    | 15,7                      | 32,4 <sup>b</sup>      |
| ASAS 20                                      | 36,1                      | 52,4 <sup>c</sup>      |
| ASAS 5/6                                     | 10,4                      | 33,0 <sup>a</sup>      |
| ASAS-i osaline remissioon                    | 11,9                      | 24,8 <sup>c</sup>      |
| BASDAI***50                                  | 23,9                      | 43,8 <sup>b</sup>      |

\*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 spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks)

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.

## 2. uuring

Mitmekeskuselises avatud, 3 perioodiga 4. faasi uuringus hinnati Enbreliga ravi ärajätmist ja taasalustamist aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kes saavutasid pärast 24-nädalast ravi piisava ravivastuse (inaktiivne haigus määratleti C-reaktiivset valku (CRP) kasutava anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoori (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) järgi kui ASDAS CRP skoor alla 1,3).

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüloartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüloartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT-uuringus positiivne leid (MRT-uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüloartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui hsCRP > 3 mg/l) ja kellel olid skriininguviisidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult Enbreliga 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põletikuvastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti kui erütrotsüütide settimise kiiruse (erythrocyte sedimentation rate, ESR) kasutatav ASDAS-i skoor (ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

2. perioodil suurenes nende patsientide osakaal, kellel esines  $\geq 1$  ägenemine, 22%-lt (25/112) 4. nädalal 67%-ni (77/115) 40. nädalal. Kokkuvõttes esines 75% (86/115) patsientidest ägenemine mis tahes ajahetkel 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist.

2. uuringu oluline teisene eesmärk oli hinnata ägenemiseni kulunud aega pärast Enbreliga ravi ärajätmist ja lisaks võrrelda aega ägenemiseni nendel 1. uuringus osalenud patsientidel, kes täitsid nõuded osalemiseks 2. uuringu ärajätufaasis ja jätkasid ravi Enbreliga.

Pärast Enbreliga ravi ärajätmist ägenes haigus mediaanselt 16 nädala möödudes (95% usaldusvahemik: 13...24 nädalat). Alla 25% 1. uuringus osalenud patsientidest, kellel ravi ära ei jäetud, esines haiguse ägenemine sama 40 nädala jooksul nagu 2. uuringu 2. perioodil. Aeg haiguse ägenemiseni oli statistiliselt oluliselt lühem neil uuritavatel, kes lõpetasid ravi Enbreliga (2. uuring) võrreldes uuritavatega, kes said pidevat ravi etanertseptiga (1. uuring),  $p < 0,0001$ .

Neist 87 patsiendist, kes alustasid osalemist 3. perioodil ja said uuesti ravi Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul, saavutas 62% (54/87) uuesti inaktiivse haiguse, neist 50% saavutas selle uuesti 5 nädala jooksul (95% usaldusvahemik: 4...8 nädalat).

### *Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid*

Enbreliga 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 vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Enbreliga efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbreliga muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbreliga ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 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  $\geq 18$ -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras  $\geq 10\%$  keha pinnast. Ükskorda 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 (PASI) 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 topeltperioodi raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrelit annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupid 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<br>$n=166$<br>nd 12 | -----Enbrel-----                                       |   |  |   | Platseebo<br>$n=193$<br>nd 12 | -----Enbrel-----                                |   |   |  | Platseebo<br>$n=46$<br>nd 12 | -----Enbrel----- |  |  |  |
|   |                               | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>$n=$<br>162<br>nd<br>12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>$n=$<br>162<br>nd<br>24 <sup>a</sup> | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>$n=$<br>164<br>nd<br>12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>$n=$<br>164<br>nd<br>24 <sup>a</sup> |                               | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>$n=196$<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>$n=196$<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>$n=96$<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>$n=90$<br>nd 24 <sup>a</sup> |                              |                  |  |  |  |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>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* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24-nädalase ravi lõpuni.

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 taastekkeni (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrel'i 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 Enbrel'i 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 nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord 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 ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, 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*

Mõnede 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%, psoriaasiga lastel 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 lapsed*

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, 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 ööpäevas 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'iga ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti ≥ 30% paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja ≥ 30% halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste



liigete 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 kuues ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes kuues 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 Enbrelil, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p = 0,007$ ). Enbreliga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt Enbrelil, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

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

Enbrelil monoteraapia ( $n=103$ ), Enbrelil 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 ( $n = 127$ ) 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) Enbrelil 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 liigete arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt Enbrelil, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi Enbreliga ja 45 patsienti (41%) olid ravi Enbreliga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alaliseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperioodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli Enbrelil pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taasalustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati 30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine  $\geq 30\%$  ulatuses vähemalt kolmes kuues ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuues ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast Enbreliga ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

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

### Naastulise psoriaasiga lapsed

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

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

#### Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

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

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

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

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrel'i 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 sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), 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 ligikaudu 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 ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel 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 µg·h/ml annuse 50 mg Enbreli üks kord nädalas (N=154) puhul ja 474 µg·h/ml annuse puhul 25 mg Enbreli kaks korda nädalas (N=148).

### Jaotumine

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

### Eritumine

Etanertsept eritub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, ligikaudu 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 proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

### Eripopulatsioonid

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

#### *Eakad*

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

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbreli 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 lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4...17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi tasakaalukontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6...2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati

juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 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 Enbrel 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 (AUC põhjal) 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 puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kasutamisaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 6 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleks manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimit võib säilitada kuni 6 tundi temperatuuril kuni 25°C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev klaasviaal (2 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Enbrelit turustatakse koos süstlitelga, mis sisaldavad süsteveet. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist. Süstla kate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateksit) (vt lõik 4.4). Pakend sisaldab 4, 8 või 24 viaali Enbreliga, 4, 8 või 24 süstlit 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**

### Kasutus- ja käsitlemisjuhend

Enbrel muudetakse enne kasutamist 1 ml süstevees manustamiskõlblikuks ja manustatakse subkutaanse süstena. Enbrel ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu süsteveega valmistatud lahus tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik (hiljemalt 6 tunni jooksul peale manustamiskõlblikuks muutmist). Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase või kahvatupruuni 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 manustamiskõlblikuks muudetud Enbrelit süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. november 2009

## **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 süstlis

Enbrel 50 mg süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enbrel 25 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

Enbrel 50 mg süstelahus süstlis

Iga süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

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

Enbrel on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, keda eelnevalt ei ole ravitud 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 ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, 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 tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

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

### Naastuline psoriaas

Mõõduka kuni raske 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).

### Naastuline psoriaas lastel

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 ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

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 manustamise 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. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

#### *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 paranemiseni, 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 ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse osas 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 lastel 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 süstliga või pen-süstliga.

Enbrel ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

#### 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.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid lastel vanuses 2...3 aastat ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on lastel vanuses 2...3 aastat 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 lastel vanuses alla 2 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

#### Naastuline psoriaas lastel (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 lõigus 7 „Kasutusjuhend”.

Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäätud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.



### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

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

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi kaubanduslik nimi ja partii number selgelt dokumenteerida (esitada) patsiendi kaardis.

#### Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7...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 tekib Enbreliga ravi ajal uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbreliga manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbreliga kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla Enbreliga ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

#### 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, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi kaardile. 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 enne ravi alustamist Enbreliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovistele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Enbreliga ravimise kasu/riski suhet.

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. Enbrelil 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 Enbrelil kasutada ettevaatusega.

### Samaaegne ravi anakinraga

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

### Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja Enbrelil 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

Enbrelil manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbreliga ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Süstli nõela ümbris sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kummi), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrelil käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh Enbrel, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus Enbreliga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud 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 Enbreliga ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*’i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrelil ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

## Pahaloomulised kasvajak ja lümfo proliferatiivsed haigused

### *Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvajak (välja arvatud nahavähid)*

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

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga 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. Turuletulekujärgsel 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 vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvajakid, või ravi jätkamist patsientidel, 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 turuletulekujärgsel 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 kasvajakid. Pahaloomuliste kasvajakite tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

### *Nahavähid*

TNF-antagonistide, sealhulgas Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud melanoomi- ja mittemelanoomset nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

## Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad Enbrelit. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpeetud, 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.

## Autoantikehade teke

Enbreliga 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 Enbreliga 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

Enbreliga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiidid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel 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.

### Kombinatsioonravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel ei täheldatud Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel ettearvamatuid kõrvaltoimeid ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi ohutusprofiil oli sarnane Enbrelit või metotreksaadi monoterapiuuringutes esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelit pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole tõestatud.

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 (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele Enbrelit määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt 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, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, 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

Platseebokrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka Enbrelit (ravi pikkuse mediaan 25 kuud), ei leitud tõendeid, et Enbrel 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 Enbreliga 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

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne Enbreliga ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

### Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses. Madala naatriumisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Samaaegne ravi anakinraga

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

Topeltpimedas platseebokrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele, manustati nii Enbrelit kui anakinrat, täheldati 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 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 kindlaksmääratud annustes 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.

#### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vaksineerimisteave vt lõik 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 naised peavad rasedumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Enbreliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

#### Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1,0...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate vääringute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Enbrelit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal Enbreliga ravitud naispatsientide imikute vereseerumis. 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

Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitumise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Enbrel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **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), peavalu, allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbrelil puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikke infektsioonidest ja sepsisest. Samuti on Enbrelil 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. Enbrelil 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 läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnis kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevat kateegooriaid: 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).

| Organ-süsteemi klass  | Väga sage<br>≥ 1/10   | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10   | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100  | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000   | Väga harv<br>< 1/10 000 | Teadmata (ei<br>saa hinnata<br>olemasolevate<br>andmete<br>alusel) |
|---|---|--|--|---|-------------------------|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                      | Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |  | Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )*   |                         | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                     |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid) |   |  | Mittemelanoomnahavähid* (vt lõik 4.4)  | Maliigne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia   |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom               |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  |   |  | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia  | Pantsütopeenia*   | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)*  |
| Immuunsüsteemi häired   |   | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), autoantikehade teke* | Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödeem, bronhospasm), sarkoidoos   |                         | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine                             |
| Närvisüsteemi häired  | Peavalu   |  |  | <i>Sclerosis multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood |                         |  |



| Organ-süsteemi klass                             | Väga sage<br>≥ 1/10   | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100   | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000  | Väga harv<br>< 1/10 000           | Teadmata (ei<br>saa hinnata<br>olemasolevate<br>andmete<br>alusel) |
|--|---|--------------------------------|---|--|-----------------------------------|--|
| Silma kahjustused                                |   |                                | Uveiid, skleriit  |  |                                   |  |
| Südame häired                                    |   |                                | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)   | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)  |                                   |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |   |                                |   | Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*  |                                   |  |
| Seedetrakti häired                               |   |                                | Põletikuline soolehaigus  |  |                                   |  |
| Maksa ja sapiteede häired                        |   |                                | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*   | Autoimmuunne hepatiit*   |                                   |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |   | Pruritus, lööve                | Angioödeem, psoriaas (sh uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkusvaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid | Toksiline epidermaalne nekroolüüs |  |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |   |                                |   | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom                                   |                                   |  |
| Neerude ja kuseteede häired                      |   |                                |   | Glomerulonefriit   |                                   |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Pürektsia                      |   |  |                                   |  |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvaja määra ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning Enbreliga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud 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 kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti Enbreliga.

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 turuletulekujärgsel 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 ligikaudu 3...5 päeva. Enbreliga ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. 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.

Kontrolliga 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 lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) 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 (võimalik), 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, metotreksaadi ning Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

Enbreliga või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. 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, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast Enbreliga ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Enbreliga suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh võõrtohatid), 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%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest 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 surmajuhudest 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 patsientidega (5%). Patsientide protsent, 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 võrreldes platseeboga. Pikaajalise Enbreliga ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele 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*

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

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

#### *Samaaegne ravi anakinraga*

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrelit samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbreliga 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).

#### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

#### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

## Lapsed

### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

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

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid 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%) Enbreli 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbreli-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel Enbreli, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsiendiaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsiendiaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta) ja oksendamise (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta).

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

### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4...17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg Enbreli 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- $\alpha$ ) 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 pinnareseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustavas vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna 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 rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

#### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga 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  $p < 0,01$ .

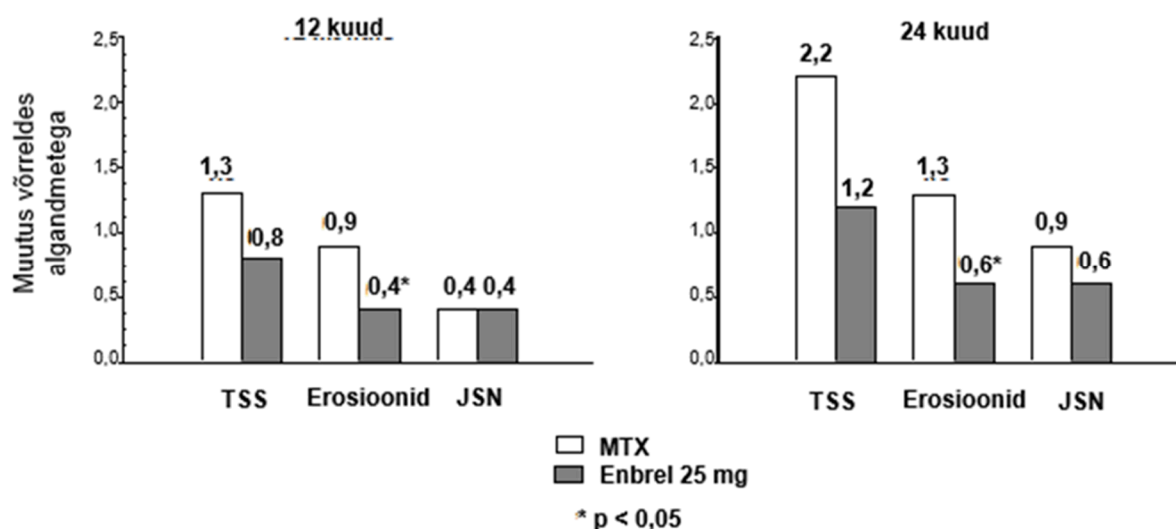
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. 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 Enbreliga ravi taas alustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbreliga ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi Enbreliga ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (< 3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaadiga ravi saanud. 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. Enbrelit annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4...1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 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 väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafilise uuringu tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 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 reumatoidartriidiga patsientidel ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust 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.

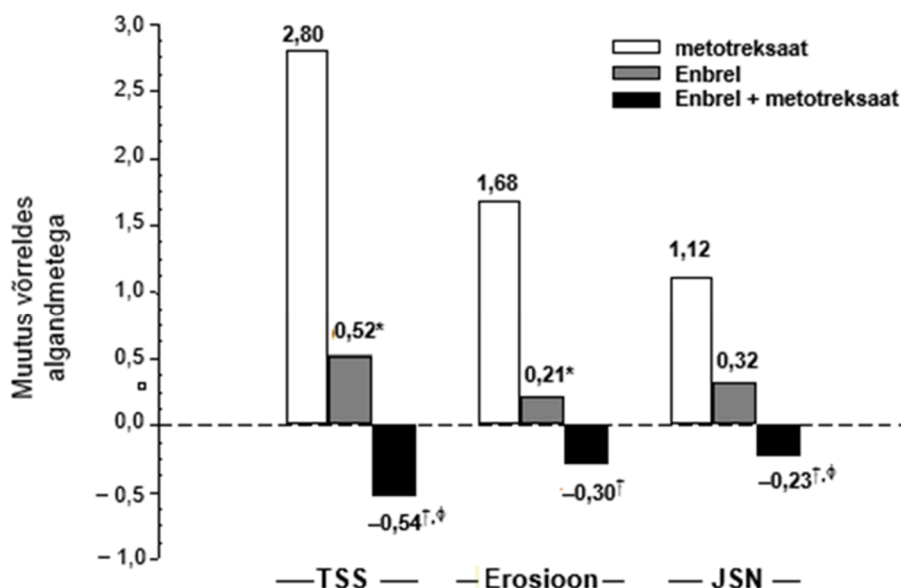
### Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

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

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.  
 b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid.  
 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.

Radiograafiline progresseerumine oli Enbrel-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoterapia 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.

Enbrel ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes Enbrel monoterapia ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrel monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

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

50 mg Enbrel (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati toepelpimedas, platseebokontrolliga 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 Enbrel ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

#### Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Enbrel efektiivsust hinnati randomiseeritud, toepelpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid



aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne 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  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega  $\leq 25$  mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel (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:

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

a: 25 mg Enbrel subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said Enbrel, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi 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. Enbreliga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud ( $p < 0,001$ ).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus  $\leq 0,5$ ) 12. kuul Enbrel rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%,  $p \leq 0,001$ ). Enbrel mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

### Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega

| Aeg     | Platseebo<br>(n=104) | Etanertsept<br>(n=101)    |
|---------|----------------------|---------------------------|
| 12. kuu | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardviga.

a. p=0,0001.

Enbreliga ravimise tulemusena paranes topeltpimedal perioodil patsientide 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 piisavalt tõendeid uuritud patsientide vähese arvu tõttu.

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 ravi Enbreliga. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  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 HMRide, MSPVAde 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 reumoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmase 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) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

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

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

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. 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, platseebokrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg Enbrelit 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*

##### 1. uuring

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18...49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi 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 ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. 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<br>N=106...109* | Enbrel<br>N=103...105* |
|--|---------------------------|------------------------|
| ASAS** 40                                    | 15,7                      | 32,4 <sup>b</sup>      |
| ASAS 20                                      | 36,1                      | 52,4 <sup>c</sup>      |
| ASAS 5/6                                     | 10,4                      | 33,0 <sup>a</sup>      |
| ASAS-i osaline remissioon                    | 11,9                      | 24,8 <sup>c</sup>      |
| BASDAI***50                                  | 23,9                      | 43,8 <sup>b</sup>      |

\*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 spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks)

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 terviseseisundi 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.

## 2. uuring

Mitmekeskuselises avatud, 3 perioodiga 4. faasi uuringus hinnati Enbrel'iga ravi ärajätmist ja taasalustamist aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel, kes saavutasid pärast 24-nädalast ravi piisava ravivastuse (inaktiivne haigus määratleti C-reaktiivset valku (CRP) kasutava anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoori (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) järgi kui ASDAS CRP skoor alla 1,3).

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüoartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüoartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüoartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT-uuringus positiivne leid (MRT-uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüoartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui hsCRP  $> 3$  mg/l) ja kellel olid skriininguviisidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult Enbrel'i 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põletikuvastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti kui erütrotsüütide settimise kiiruse (erythrocyte sedimentation rate, ESR) kasutatav ASDAS-i skoor

(ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

2. perioodil suurenes nende patsientide osakaal, kellel esines  $\geq 1$  ägenemine, 22%-lt (25/112)

4. nädalal 67%-ni (77/115) 40. nädalal. Kokkuvõttes esines 75% (86/115) patsientidest ägenemine mis tahes ajahetkel 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist.

2. uuringu oluline teisene eesmärk oli hinnata ägenemiseni kulunud aega pärast Enbreliga ravi ärajätmist ja lisaks võrrelda aega ägenemiseni nendel 1. uuringus osalenud patsientidel, kes täitsid nõuded osalemiseks 2. uuringu ärajätufaasis ja jätkasid ravi Enbreliga.

Pärast Enbreliga ravi ärajätmist ägenes haigus mediaanselt 16 nädala möödudes (95% usaldusvahemik: 13...24 nädalat). Alla 25% 1. uuringus osalenud patsientidest, kellel ravi ära ei jäetud, esines haiguse ägenemine sama 40 nädala jooksul nagu 2. uuringu 2. perioodil. Aeg haiguse ägenemiseni oli statistiliselt oluliselt lühem neil uuritavatel, kes lõpetasid ravi Enbreliga (2. uuring) võrreldes uuritavatega, kes said pidevat ravi etanertseptiga (1. uuring),  $p < 0,0001$ .

Neist 87 patsiendist, kes alustasid osalemist 3. perioodil ja said uuesti ravi Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul, saavutas 62% (54/87) uuesti inaktiivse haiguse, neist 50% saavutas selle uuesti 5 nädala jooksul (95% usaldusvahemik: 4...8 nädalat).

#### *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 vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Enbrelit efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrelit muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrelit ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 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  $\geq 18$ -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 platseebot ( $n=55$ ) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) 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 platseebot 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 Enbreliga grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupis. 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<br>n=166<br>nd 12 | -----Enbrel-----                              |  |   |   | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----Enbrel-----                            |  | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----Enbrel----- |    |
|   |                             | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 24 <sup>a</sup> | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 |                             | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=96<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=90<br>nd 24 <sup>a</sup> |                            |                  |    |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>puhas | 5                           | 34*   | 39   | 49*   | 55  | 4                           | 39*   | 57*  | 4                          | 39*              | 64 |

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

a. Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbreliga 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.

b. *Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbreliga, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24-nädalase ravi lõpuni.

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  $\geq 150\%$ , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekkeni (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbreliga 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 Enbreliga 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 Enbreliga ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

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

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, 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*

Mõnede 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%, psoriaasiga lastel 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 lapsed*

Enbreli ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, 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 ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbreli subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbreliga 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 Enbreli, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p=0,007$ ). Enbreliga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitutel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt Enbreli, samas kui platseeboga ravitud patsientidel, paranemist ei toimunud.

Eelpool kirjeldatud uuringust jätkas 58 last (uuringusse kaasamise hetkel vanuses 4 aastat ja vanemad) Enbreliga 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 kasutamiseiga seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus (n = 127) 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) Enbreliga 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.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätaku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt Enbrelit, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi Enbreliga ja 45 patsienti (41%) olid ravi Enbreliga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alaliseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperioodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli Enbrelit pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taasalustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati 30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine  $\geq 30\%$  ulatuses vähemalt kolmes kuues ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuues ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast Enbreliga ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

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

#### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapindalast ja PASI  $\geq 12$ ). 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 laste ravitulemused 12 nädala möödudes**

|                                  | <b>Enbrel</b>             |                  |
|----------------------------------|---------------------------|------------------|
|                                  | <b>0,8 mg/kg üks kord</b> |                  |
|                                  | <b>nädalas</b>            | <b>Platseebo</b> |
|                                  | <b>(N=106)</b>            | <b>(N=105)</b>   |
| PASI 75, n (%)                   | 60 (57%) <sup>a</sup>     | 12 (11%)         |
| PASI 50, n (%)                   | 79 (75%) <sup>a</sup>     | 24 (23%)         |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>     | 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 Enbrelit rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrelit 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 Enbreliga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

### Imendumine

Etanertseptit 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 ligikaudu 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrelit nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  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 Enbrelit manustamisel üks kord nädalas ( $n=21$ ) ja 25 mg Enbrelit 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 ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel 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 Enbrelit üks kord nädalas ( $N=154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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

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

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

### Lineaarsus

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

## Eripopulatsioonid

### *Neerukahjustus*

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

### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### *Eakad*

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

## Lapsed

### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

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 lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4...17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi tasakaalukontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6...2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 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 (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

sahharoos  
naatriumkloriid  
L-arginiinvesinikkloriid  
dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat  
süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

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

Hoida süstlid karpis. Hoida valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Enbrel 25 mg süstelahus süstlis

Läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pakend sisaldab 4, 8, 12 või 24 süstlit Enbrel'iga ja 4, 8, 12 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Nõela kaitse sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateks) (vt lõik 4.4). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Enbrel 50 mg süstelahus süstlis

Läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pakend sisaldab 2, 4 või 12 süstlit Enbrel'iga ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Nõela kaitse sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateks) (vt lõik 4.4). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne süstimist tuleb lasta Enbrel'i ühekordsel süstlil saavutada toatemperatuur (ligikaudu 15 kuni 30 minutit). Selle ajal ei tohi nõela kaitset eemaldada. Lahus peab olema läbipaistev kuni kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

### Enbrel 25 mg süstelahus süstlis

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

### Enbrel 50 mg süstelahus süstlis

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. november 2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahus pen-süstlis

Enbrel 50 mg süstelahus pen-süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enbrel 25 mg süstelahus pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

Enbrel 50 mg süstelahus pen-süstlis

Iga pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

Enbrel'i võib kasutada monoteerapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, keda eelnevalt ei ole ravitud 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 ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, 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 tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit*

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

### Naastuline psoriaas

Mõõduka kuni raske 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).

### Naastuline psoriaas lastel

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 ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

Enbrel'i pen-süstel on saadaval tugevustega 25 mg ja 50 mg. Enbrel'i muud esitsuviisid on saadaval tugevustega 10 mg, 25 mg 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 manustamise 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. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

### *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 paranemiseni, 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 ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse osas 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*

Enbrelit annus lastel 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 süstliga või pen-süstliga.

Enbrelit ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### 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.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid lastel vanuses 2...3 aastat ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on lastel vanuses 2...3 aastat 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 lastel vanuses alla 2 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

#### Naastuline psoriaas lastel (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 lõigus 7 „Kasutusjuhend”. Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäädud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi kaubanduslik nimi ja partii number selgelt dokumenteerida (esitada) patsiendi kaardis.

#### Infektsioonid

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

Seoses Enbreliga kasutamise ja 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 oportunistlike 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 tekib Enbreliga ravi ajal uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbreliga manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbreliga kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla Enbreliga ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kauglearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

#### 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, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi kaardile. 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 enne ravi alustamist Enbreliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovistele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Enbreliga ravimise kasu/riski suhet.



Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Enbreliga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv kõha, 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 manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbreliga ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Pen-süstli nõela kork sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kummi), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrelit käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh Enbrel, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus Enbreliga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud 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 Enbreliga ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*’i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrelit ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

### Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

*Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)*

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

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga 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. Turuletulekujärgsel 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 vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, 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 turuletulekujärgsel 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 melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

### Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elusvaktsiini manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad Enbrelit. 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 mittedaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

### Autoantikehade teke

Enbreliga 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 Enbreliga 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

Enbrelit ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiidid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*’iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*’iga patsientidel 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 neurooloogiline uuring.

## Kombinatsioonravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga 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 esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelit pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole tõestatud.

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 (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele Enbrelit määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt 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, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, 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

Platseebokrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka Enbreli ravi pikkuse mediaan 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.

### Hüopoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutataval patsientidel on esinenud pärast Enbreliga 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 Enbreli kasutataval patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

#### *Lapsed*

#### Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne Enbreliga ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

### Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses. Madala naatriumisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **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 platseebokrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii Enbreli kui anakinrat, täheldati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia esinemissagedus kui nendel patsientidel, keda raviti ainult Enbreliga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna Enbreli ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

### Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja Enbreli 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 kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati Enbreli lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist

vähennemist, 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.

#### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vaktsineerimisteave vt lõik 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 naised peavad rasedumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Enbreliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

#### Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1,0...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate väärengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Enbrelit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal Enbreliga ravitud naispatsientide imikute vereseerumis. 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

Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitumise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Enbrel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **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), peavalu, allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbreli puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikke infektsioonidest ja sepsisest. 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 läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt 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).

| Organ-süsteemi klass  | Väga sage<br>≥ 1/10   | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10   | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100  | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000  | Väga harv<br>< 1/10 000 | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)            |
|---|---|--|--|--|-------------------------|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                      | Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |  | Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )*  |                         | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                    |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid) |   |  | Mittemelanoomnahavähid* (vt lõik 4.4)  | Maligne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia   |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom              |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  |   |  | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia  | Pantsütopeenia*  | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)* |
| Immuunsüsteemi häired   |   | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), autoantikehade teke* | Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospasm), sarkoidoos   |                         | Dermatümüosiidi sümptomite halvenemine                            |
| Närvisüsteemi häired  | Peavalu   |  |  | <i>Sclerosis multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvi põletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood |                         |   |

| Organ-süsteemi klass                             | Väga sage<br>≥ 1/10   | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100   | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000   | Väga harv<br>< 1/10 000          | Teadmata (ei<br>saa hinnata<br>olemasolevate<br>andmete<br>alusel) |
|--|---|--------------------------------|---|---|----------------------------------|--|
| Silma kahjustused                                |   |                                | Uveiid, skleriit  |   |                                  |  |
| Südame häired                                    |   |                                | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)   | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)   |                                  |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |   |                                |   | Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*   |                                  |  |
| Seedetrakti häired                               |   |                                | Põletikuline soolehaigus  |   |                                  |  |
| Maksa ja sapiteede häired                        |   |                                | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*   | Autoimmuunne hepatiit*  |                                  |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |   | Pruritus, lööve                | Angioödeem, psoriaas (sh uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkus-vaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |  |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |   |                                |   | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom                                    |                                  |  |
| Neerude ja kuseteede häired                      |   |                                |   | Glomerulonefriit  |                                  |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Pürektsia                      |   |   |                                  |  |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning Enbreliga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud 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 kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti Enbreliga.



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 turuletulekujärgsel 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 ligikaudu 3...5 päeva. Enbreliga ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. 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.

Kontrolliga 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 lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) 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 (võimalik), 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, metotreksaadi ning Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

Enbreliga või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. 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, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast Enbreliga ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Enbreliga 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%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest 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 surmajuhudest 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 patsientidega (5%). Patsientide protsent, 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 võrreldes platseeboga. Pikaajalise Enbreliga ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele 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*

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

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

#### *Samaaegne ravi anakinraga*

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrelit samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbreliga 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).

#### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

#### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

## Lapsed

### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

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

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid 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%) Enbrelit 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrelit-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel Enbrelit, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsiendiaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsiendiaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta) ja oksendamise (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta).

Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes katsetes tuvastati neli makrofaagide aktivatsiooni sündroomi juhtumit.

### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4...17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> 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- $\alpha$ ) 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 pinnareseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvad vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF siduvad 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 rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

#### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga 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 Enbrel'i, 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

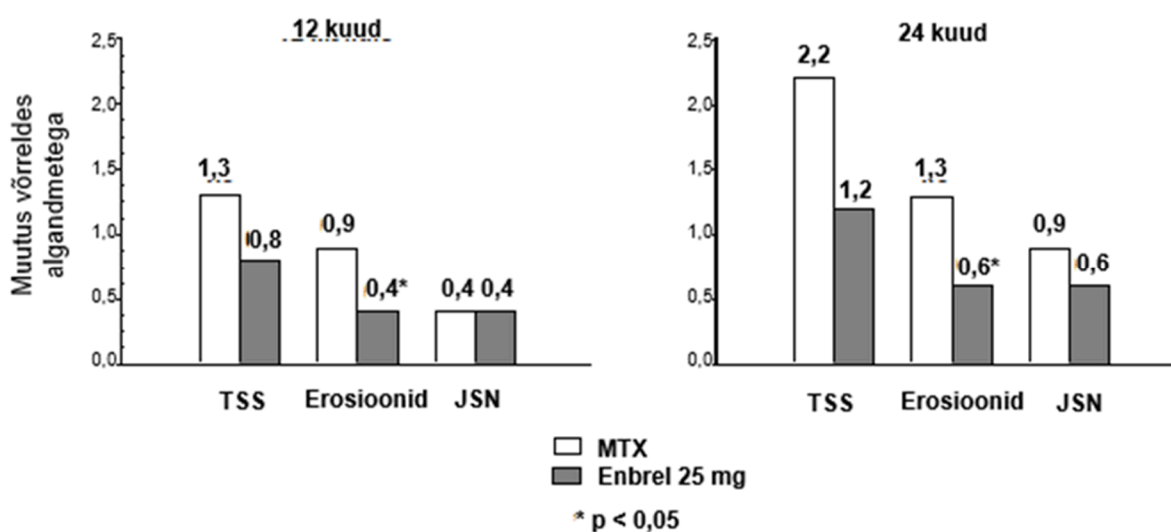
efektiivsust nii ACR kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles 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 platsebot saanud patsientidega.

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

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi Enbreliga ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (< 3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaadiga ravi saanud. Enbrel 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. Enbrel annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4...1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 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 väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilvi kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrel 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrel 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 reumatoidartriidiga patsientidel ainult Enbrel (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning Enbrel ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja

radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust 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.

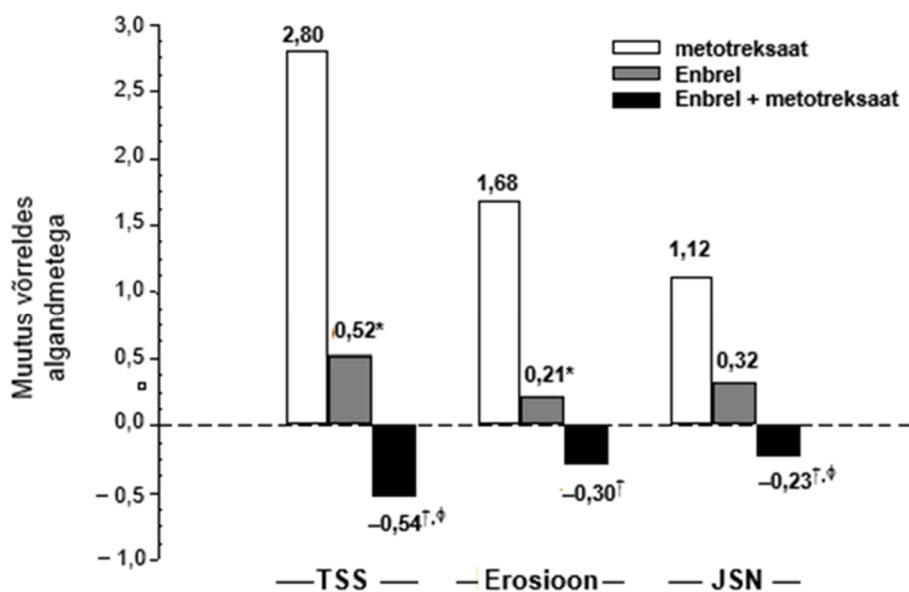
**Kliinilise efektiivsuse tulemused 12 kuu pärast: Enbrel vs. metotreksaat vs. Enbrel/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel**

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

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.  
b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid.  
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

Radiograafiline progresseerumine oli Enbrel-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse 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 ‡= $p < 0,05$  Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel

Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes Enbrel'i monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrel'i monoterapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes 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 määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrel'i (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga 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 (tulemused olid samaväärsed). 1 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe 25 mg/ml süstega.

*Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne 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  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega  $\leq 25$  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:

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

a: 25 mg Enbrelit subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi 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. Enbreliga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud ( $p < 0,001$ ).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, 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 perifeersete liigesekahjustuste aeglustumist.

| <b>Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega</b> |                      |                           |
|--|----------------------|---------------------------|
| Aeg  | Platseebo<br>(n=104) | Etanersept<br>(n=101)     |
| 12. kuu  | 1,00 (0,29)          | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardviga.

a.  $p = 0,0001$ .

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

Enbrelit efektiivsuse kohta anküloseeriva spondüliidi sarnaste ja mutileeriva artriidiga psoriaatiliste artropaatiatega patsientidel ei ole piisavalt tõendeid uuritud patsientide vähesel arvul.



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 ravi Enbrel'iga. Nendest uuringutest suurim (n=227) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  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 HMRide, MSPVAd 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) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

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

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

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said Enbrel'i, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. 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, platseebokrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg Enbrelit ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid*

##### 1. uuring

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebokrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18...49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi 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 järelejäädud 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-liigestest ja lülisambast.

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

#### **Effektiivsuse tulemused platseebokrolliga radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi uuringus: lõpptulemused saavutanud patsientide osakaal**

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

\*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

\*\*ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangud)

\*\*\**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks)

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

Enbrelit saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigeste skooris. Kohandatud keskmine muutus algatasemelt 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 algatasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigeste skooris 4,64 ( $n=153$ ) ning 1,4 lülisamba skooris ( $n=154$ ).

Võrreldes platseeboga näitas Enbrel 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algatasemega 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 spondüloartriidiga 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.

## 2. uuring

Mitmekeskuselises avatud, 3 perioodiga 4. faasi uuringus hinnati Enbreliga ravi ärajätmist ja taasalustamist aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel, kes saavutasid pärast 24-nädalast ravi piisava ravivastuse (inaktiivne haigus määratleti C-reaktiivset valku (CRP) kasutava anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoori (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) järgi kui ASDAS CRP skoor alla 1,3).

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüloartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüloartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT-uuringus positiivne leid (MRT-uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüloartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui hsCRP > 3 mg/l) ja kellel olid skriininguviisidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult Enbreliga 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põetikuvaastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti kui erütrotsüütide settimise kiiruse (erythrocyte sedimentation rate, ESR) kasutatav ASDAS-i skoor (ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

2. perioodil suurenes nende patsientide osakaal, kellel esines  $\geq 1$  ägenemine, 22%-lt (25/112)

4. nädalal 67%-ni (77/115) 40. nädalal. Kokkuvõttes esines 75% (86/115) patsientidest ägenemine mis tahes ajahetkel 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist.

2. uuringu oluline teisene eesmärk oli hinnata ägenemiseni kulunud aega pärast Enbreliga ravi ärajätmist ja lisaks võrrelda aega ägenemiseni nendel 1. uuringus osalenud patsientidel, kes täitsid nõuded osalemiseks 2. uuringu ärajätufaasis ja jätkasid ravi Enbreliga.

Pärast Enbreliga ravi ärajätmist ägenes haigus mediaanselt 16 nädala möödudes (95% usaldusvahemik: 13...24 nädalat). Alla 25% 1. uuringus osalenud patsientidest, kellel ravi ära ei jäetud, esines haiguse ägenemine sama 40 nädala jooksul nagu 2. uuringu 2. perioodil. Aeg haiguse ägenemiseni oli statistiliselt oluliselt lühem neil uuritavatel, kes lõpetasid ravi Enbreliga (2. uuring) võrreldes uuritavatega, kes said pidevat ravi etanertseptiga (1. uuring),  $p < 0,0001$ .

Neist 87 patsiendist, kes alustasid osalemist 3. perioodil ja said uuesti ravi Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul, saavutas 62% (54/87) uuesti inaktiivse haiguse, neist 50% saavutas selle uuesti 5 nädala jooksul (95% usaldusvahemik: 4...8 nädalat).

### *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 vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Enbrelit efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrelit muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrelit ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga 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  $\geq 18$ -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras  $\geq 10\%$  keha pinnast. Ükssada kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel (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 (PASI) olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel 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 topeltõeldava raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülaltoodud Enbrel 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 Enbrel või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrel 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 Enbrel või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrel 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 Enbrel 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<br>n=166<br>nd 12 | -----Enbrel-----                              |  |   |   | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----Enbrel-----                            |  | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----Enbrel----- |    |
|   |                             | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd 24 <sup>a</sup> | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 |                             | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=96<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=90<br>nd 24 <sup>a</sup> |                            |                  |    |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>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 Enbrel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.
- Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrel, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24-nädalase ravi lõpuni.

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  $\geq$  150%, võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekkeni (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbrel'i 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 Enbrel'i 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 nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord 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 ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, 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*

Mõnede 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%, psoriaasiga lastel 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 lapsed*

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, 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 ööpäevas 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'iga ravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ning hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30

definiitsiooni. 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 Enbrelit, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p=0,007$ ). Enbreliga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt Enbrelit, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

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

Enbrelit monoteeraapia ( $n=103$ ), Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsiooni ( $n=294$ ) või metotreksaadi monoteeraapia ( $n=197$ ) 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 ( $n = 127$ ) 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.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt Enbrelit, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi Enbreliga ja 45 patsienti (41%) olid ravi Enbreliga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alatiseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperioodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli Enbrelit pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taas alustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati 30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine  $\geq 30\%$  ulatuses vähemalt kolmes kuuest ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuuest ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast Enbreliga ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

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

### Naastulise psoriaasiga lapsed

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

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

#### Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

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

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang.

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

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid Enbrel'i 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 sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), 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 ligikaudu 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 ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel 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 µg·h/ml annuse 50 mg Enbreli üks kord nädalas (N=154) puhul ja 474 µg·h/ml annuse puhul 25 mg Enbreli kaks korda nädalas (N=148).

### Jaotumine

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

### Eritumine

Etanertsept eritub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, ligikaudu 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 proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

### Eripopulatsioonid

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

#### *Eakad*

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

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbreli 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 lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4...17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi tasakaalukontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6...2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati



juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 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 Enbrel 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 (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

sahharoos  
naatriumkloriid  
L-arginiinvesinikkloriid  
dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat  
süstevesi.

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).  
Mitte lasta külmuda.

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

Hoida pen-süstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

#### 25 mg süstelahust pen-süstlis

Pen-süstel, mis sisaldab 25 mg süstlit Enbreliga. Pen-süstlis sisalduv süstal on läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest 27 G nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pen-süstli nõela kork sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateksi derivaat). Vt lõik 4.4.

Pakend sisaldab 4, 8 või 24 pen-süstlit Enbreliga ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### 50 mg süstelahust pen-süstlis

Pen-süstel, mis sisaldab 50 mg süstlit Enbreliga. Pen-süstlis sisalduv süstal on läbipaistvast klaasist süstal (I tüüpi klaas) roostevabast terasest 27 G nõela, kummist nõelakaitse ja plastikust kolviga. Pen-süstli nõela kork sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateksi derivaat). Vt lõik 4.4.

Pakend sisaldab 2, 4 või 12 pen-süstlit Enbreliga ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Kasutus- ja käsitlemisjuhend

Enne süstimist tuleb lasta Enbrel ühekordsel pen-süstlil saavutada toatemperatuur (ligikaudu 15 kuni 30 minutit). Selle ajal ei tohi nõela kaitset eemaldada. Lahus peab olema vaateaknast vaadeldes läbipaistev kuni kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel (vt lõik 7 „Kasutusjuhend”).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

#### Enbrel 25 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

#### Enbrel 50 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. november 2009

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti 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 manustamiskõlblikuks muutmist 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.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber).

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 ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

#### Naastuline psoriaas lastel

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 ei talu.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enbreliga ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima juveniilse idiopaatilise artriidi või laste naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

#### Annustamine

##### *Eripopulatsioonid*

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada.

## *Lapsed*

10 mg tugevust kasutatakse lastel, kellele on määratud 10 mg või vähem. Iga Enbreli 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.

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

Juveniilse idiopaatilise artriidi näidustusel lastel vanuses alla 2 aasta Enbreli üldjuhul ei kasutata.

### *Naastuline psoriaas lastel (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 Enbreli üldjuhul ei kasutata.

## Manustamisviis

Enbreli manustatakse subkutaanse süstena. Enne kasutamist tuleb Enbreli süstelahuse pulber muuta manustamiskõlblikuks 1 milliliitris lahustis (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud juhised manustamiskõlblikuks muudetud Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”. Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäädud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi kaubanduslik nimi ja partii number selgelt dokumenteerida (esitada) patsiendi kaardis.

## Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7...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 tekib Enbreliga ravi ajal uus infektsioon, tuleb hoolikalt jälgida. Enbreliga manustamine tuleb lõpetada tõsise infektsiooni arenemisel. Enbreliga kasutamise ohutust ja efektiivsust krooniliste infektsioonidega patsientidel ei ole hinnatud. Ettevaatlik tuleb olla Enbreliga ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kauglearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

### 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, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi kaardile. 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 enne ravi alustamist Enbreliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Enbreliga ravimise kasu/riski suhet.

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

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 manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbrel'iga ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Lahjendi süstla kummist otsakork (sulgur) sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kummi), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrel'i käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh Enbrel, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus Enbrel'iga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud 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'iga 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 haigused

*Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)*

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

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga 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. Turuletulekujärgsel 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 vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, 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 turuletulekujärgsel 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 melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

#### Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elusvaktsiini manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad Enbrelit. 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.

#### Autoantikehade teke

Enbreliga 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 Enbreliga 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

Enbreliga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel 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.



## Kombinatsioonravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga 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 monoterapiuuringutes esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrel'i pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole tõestatud.

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 (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele Enbrel'i määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt on teatatud Enbrel'i võtvate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos või ilma seda esilekutsuvate faktoritega. Harva (< 0,1%) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordses 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, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, 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

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka Enbrel'i (ravi pikkuse mediaan 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.

## Hüpoplükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasvatavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrel'iga 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 Enbrel'i kasvatavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

## *Lapsed*

### Vaktsineerimised

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne Enbreliga ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Samaaegne ravi anakinraga

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

Topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii Enbrelit kui anakinrat, täheldati 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 kindlaksmääratud annustes 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.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui Enbrelit manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vaktsineerimisteave vt lõik 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 naised peavad rasedumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Enbreliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik:

1,0...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate väärengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Enbreli võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

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

### Imetamine

Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitmise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Enbrel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

#### *Lapsed*

#### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

Üldiselt oli juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel esinevate kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutega (vt allpool „*Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed*“). Erinevused võrreldes täiskasvanutega ja muud kaalutlused on toodud järgnevas alalõikudes.

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid 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%) Enbrel'i 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrel'i-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel Enbrel'i, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsiendiaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsiendiaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta) ja oksendamise (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta).

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

#### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

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

#### *Täiskasvanud*

#### *Täiskasvanutel esinevad kõrvaltoimed*

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

Samuti on Enbrel'i puhul teatatud tõsisest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbrel'iga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikkest infektsioonidest ja sepsisest. 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 läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt 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).

| Organsüsteemi klass   | Väga sage<br>≥ 1/10   | Sage<br>≥ 1/100<br>kuni < 1/10   | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100  | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000   | Väga harv<br>< 1/10 000 | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)                        |
|---|---|--|--|---|-------------------------|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                                      | Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |  | Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )*   |                         | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                                |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid) |   |  | Mittemelanoomnahavähid* (vt lõik 4.4)  | Maliigne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia   |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom                          |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  |   |  | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia  | Pantsütopeenia*   | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom) <sup>†</sup> |
| Immuunsüsteemi häired   |   | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), autoantikehade teke* | Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospasm), sarkoidoos  |                         | Dermatümüosiidi sümptomite halvenemine  |
| Närvisüsteemi häired  | Peavalu   |  |  | <i>Sclerosis multiplex</i> ’ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood |                         |   |
| Silma kahjustused   |   |  | Uveit, skleriit  |   |                         |   |

| Organsüsteem i klass                             | Väga sage ≥ 1/10  | Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10 | Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100   | Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000  | Väga harv < 1/10 000             | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--|---|--------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| Südame häired                                    |   |                          | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)   | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)  |                                  |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |   |                          |   | Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*  |                                  |  |
| Seedetrakti häired                               |   |                          | Põletikuline soolehaigus  |  |                                  |  |
| Maksa ja sapiteede häired                        |   |                          | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*   | Autoimmuunne hepatiit*   |                                  |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  |   | Pruritus, lööve          | Angioödeem, psoriaas (sh uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkusvaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |  |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |   |                          |   | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom                                   |                                  |  |
| Neerude ja kuseteede häired                      |   |                          |   | Glomerulonefriit   |                                  |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid    | Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* | Pürekxia                 |   |  |                                  |  |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

† Vt eespool alalõiku „Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga pediaatrilistel patsientidel”.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Pahaloomulised kasvajak ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2 aastases aktiivse kontrolliga uuringus Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning Enbreliga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud 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 kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti Enbreliga.

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 turuletulekujärgsel 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 ligikaudu 3...5 päeva. Enbreliga ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudselt antihistamiine. 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.

Kontrolliga 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 lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) 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 (võimalik), 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 Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et Enbreliga ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

Enbreliga või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. 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, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast Enbreliga ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Enbreliga suurendada suremust.

Seoses Enbreliga on esinenud oportunistlike infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh võõrtohatid), 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%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest 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 surmajuhudest 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 patsientidega (5%). Patsientide protsent, 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 võrreldes platseeboga. Pikaajalise Enbreliga ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele 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*

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

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sh pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned on lõppenud letaalselt.

#### *Samaaegne ravi anakinraga*

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati Enbrelit samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult Enbreliga 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).

#### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

#### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

### Lapsed

Vt ülal *Ohutusprofili kokkuvõtte*.



## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> 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- $\alpha$ ) 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 retseptoriga raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuvus vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna 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 rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud andmed kolmest uuringust juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, ühest uuringust naastulise psoriaasiga lastel, neljast uuringust reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel ja neljast uuringust naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

## Lapsed

### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

Enbrel'i ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, 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 ööpäevas 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'iga 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 mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt Enbrel'i, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

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

Enbrel'i monoterapia ( $n=103$ ), Enbrel'i 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 ( $n = 127$ ) 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'i 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.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätaku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt Enbrel'i, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi Enbrel'iga ja 45 patsienti (41%) olid ravi Enbrel'iga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alatiseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperiodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli Enbrel'i pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taasalustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati

30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine  $\geq 30\%$  ulatuses vähemalt kolmes kuues ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuues ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast Enbreliga ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

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

#### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapiindalast ja PASI  $\geq 12$ ). 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 laste ravitulemused 12 nädala möödudes**

|                                  | <b>Enbrel<br/>0,8 mg/kg üks kord<br/>nädalas<br/>(N=106)</b> | <b>Platseebo<br/>(N=105)</b> |
|----------------------------------|--|------------------------------|
| PASI 75, n (%)                   | 60 (57%) <sup>a</sup>  | 12 (11%)                     |
| PASI 50, n (%)                   | 79 (75%) <sup>a</sup>  | 24 (23%)                     |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>  | 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 Enbrelit rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrelit 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 Enbreliga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

#### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrelit efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrelit või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga 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  $p < 0,01$ .

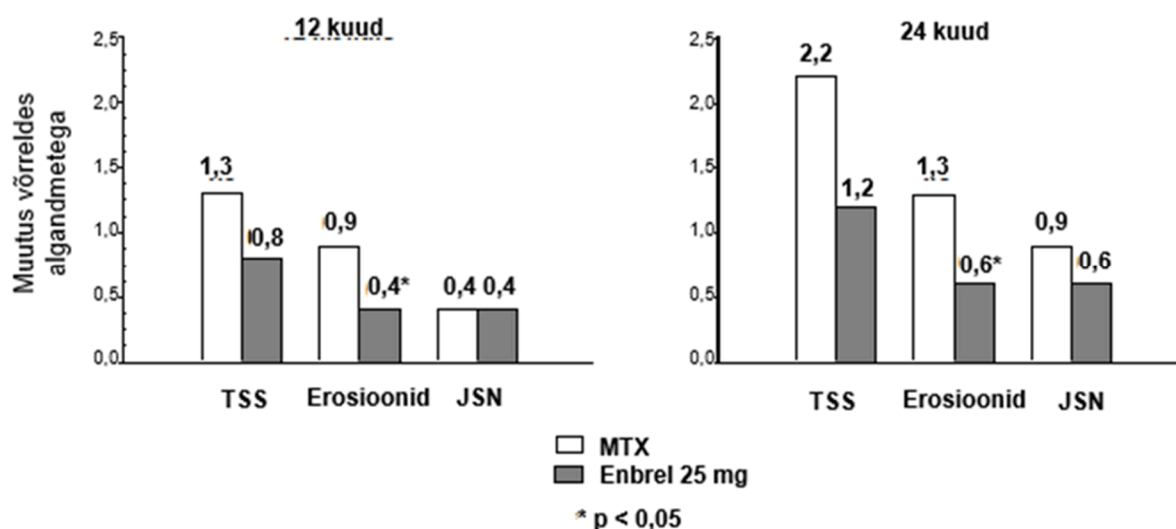
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrelit, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbreliga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. 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 Enbreliga ravi taas alustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbreliga ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi Enbreliga ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (< 3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaadiga ravi saanud. 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. Enbrelit annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4...1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbreliga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 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 väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafilise uuringu tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrelit 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 25 mg Enbreliga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevused TSS ja JSN järgi polnud metotreksaati ja 25 mg Enbrelit saanud patsientide 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 reumatoidartriidiga patsientidel ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust 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<br>(n=228) | Enbrel<br>(n=223) | Enbrel +<br>metotreksaat<br>(n=231) |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| <b>ACR ravivastused<sup>a</sup></b> |                         |                   |                                     |
| ACR 20                              | 58,8%                   | 65,5%             | 74,5% <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 50                              | 36,4%                   | 43,0%             | 63,2% <sup>†,ϕ</sup>                |
| ACR 70                              | 16,7%                   | 22,0%             | 39,8% <sup>†,ϕ</sup>                |
| <b>DAS</b>                          |                         |                   |                                     |
| Algne skoor <sup>b</sup>            | 5,5                     | 5,7               | 5,5                                 |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup>  | 3,0                     | 3,0               | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                  |
| Remissioon <sup>c</sup>             | 14%                     | 18%               | 37% <sup>†,ϕ</sup>                  |
| <b>HAQ</b>                          |                         |                   |                                     |
| Algne                               | 1,7                     | 1,7               | 1,8                                 |
| 52. ravinädalal                     | 1,1                     | 1,0               | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                  |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

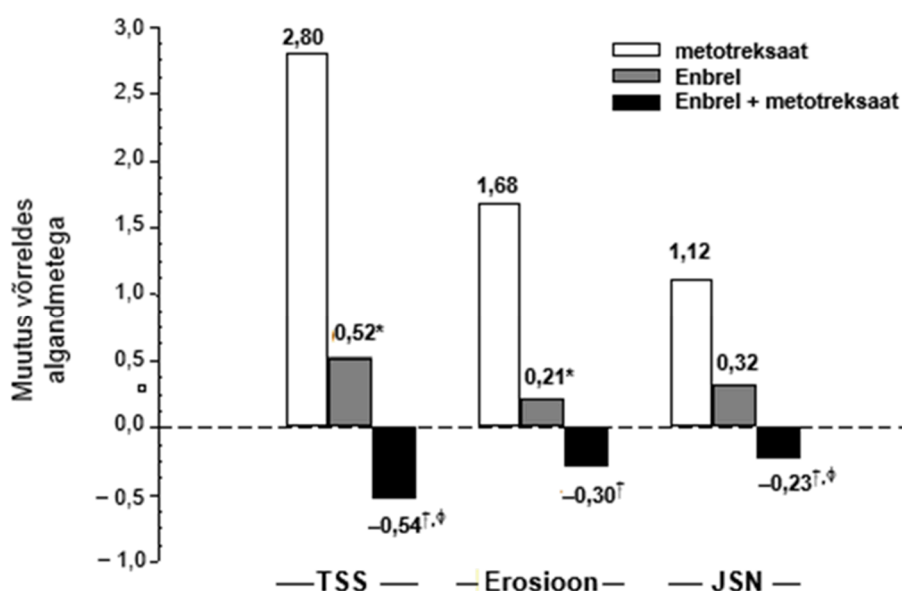
b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid

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.

Radiograafiline progresseerumine oli Enbrel-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoterapia 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.

Enbrel ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes Enbrel monoteeraapia ja metotreksaadi monoteeraapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrel monoteeraapial olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoteeraapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus 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 Enbrel ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%;  $p < 0,05$ ). Erinevus Enbrel ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ( $p < 0,05$ ). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrel (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga 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 Enbrel ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

#### *Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel 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 vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Enbrel efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrel muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrel ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 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  $\geq 18$ -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras  $\geq 10\%$  keha pinnast. Ükssada kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg Enbrel ( $n=57$ ) või platseebote ( $n=55$ ) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) olema skriinimise ajal vähemalt 10. Enbrel 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 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 Enbrel või platseebot kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg Enbrel 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 Enbrel või platseebot annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg Enbrel 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 Enbrel

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<br>n=16<br>nd<br>12 | -----Enbrel-----                                 |  |  |   | Platseebo<br>n=193<br>nd 12 | -----Enbrel-----                              |   | Platseebo<br>n=46<br>nd 12 | -----Enbrel-----                            |  |
|  |                               | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd<br>12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=162<br>nd<br>12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=164<br>nd<br>12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=164<br>nd<br>24 <sup>a</sup> |                             | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n=196<br>nd 12 |                            | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=96<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n=90<br>nd 24 <sup>a</sup> |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas või<br>peaaegu<br>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* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbrelit, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24-nädalase ravi lõpuni.

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  $\geq$  150%, võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekkeni (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemistähtede kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse taasisilmnemiseni 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 Enbrelit ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

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

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, 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*

Mõnede 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%, psoriaasiga lastel 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 sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

### Eripopulatsioonid

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### Lapsed

#### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbreli 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 lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4...17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi tasakaalukontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6...2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 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 ligikaudu 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbreli 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 Enbreli manustamisel üks kord nädalas ( $n=21$ ) ja 25 mg Enbreli 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 kahevoorulisel ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel 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 Enbreli üks kord nädalas ( $N=154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse puhul 25 mg Enbreli kaks korda nädalas ( $N=148$ ).

### *Jaotumine*

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

### *Eritumine*

Etanertsept eritub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, ligikaudu 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 proportsionaalsust ei ole vormikohaselt 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 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 (AUC põhjal) 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 puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleks manustamiskõlblikuks muudetud ravimit kasutada koheselt. Ravim on kasutamisel keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne temperatuuril kuni 25°C 6 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enbreli võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbreli uuesti külmkappi panna. Kui Enbreli ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi anustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistev klaasviaal (2 ml, I tüüp) kummikorgi, alumiiniumrõnga ja äravõetava plastikkattega. Enbreli turustatakse koos süstlitega, mis sisaldavad süsteveett. Süstal on valmistatud I tüüpi klaasist. Süstla kate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateksit) (vt lõik 4.4). Pakend sisaldab 4 viaali Enbreliga, 4 süstlit süsteveega, 4 süstlanõela, 4 viaaliadapterit ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

#### Kasutus- ja käsitlemisjuhend

Enbrel muudetakse enne kasutamist 1 ml süstevees manustamiskõlblikuks ja manustatakse subkutaanse süstena. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollase või kahvatupruuni värvusega, ilma tükkide, helveste või osisteta. Viaali võib jääda vähene valge vaht, seda võib normaalseks lugeda. Enbreli ei tohi kasutada, kui kogu viaalis olev pulber ei lahustu 10 minuti jooksul. Sellisel juhul kasutage järgmist viaali.

Üksikasjalikud juhised manustamiskõlblikuks muudetud Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/99/126/022

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. november 2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahus annusti kolbampullis

Enbrel 50 mg süstelahus annusti kolbampullis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANITATIIVNE KOOSTIS

Enbrel 25 mg süstelahus annusti kolbampullis

Iga annusti kolbampull sisaldab 25 mg etanertsepti.

Enbrel 50 mg süstelahus annusti kolbampullis

Iga annusti kolbampull sisaldab 50 mg etanertsepti.

Etanertsept on inimese tuumornekroosifaktori retseptori p75 liitvalk, mis on toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuril.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

Enbrel kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega, sh metotreksaadiga (välja arvatud vastunäidustuse puhul) ei ole olnud piisav.

Enbrel'i võib kasutada monoteerapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Enbrel on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, keda eelnevalt ei ole ravitud 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 ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Psoriaatilise artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

Entesiidiga seotud artriidi ravi 12-aastastel ja vanematel noorukitel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

### Psoriaatiline artriit

Aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi ravi täiskasvanutel, kellel ravi haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega ei ole olnud piisav. On näidatud, et Enbrel parandab psoriaatilise artriidiga patsientidel füüsilist funktsiooni ja vähendab haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel perifeersete liigesekahjustuste röntgenoloogiliselt hinnatud progresseerumismäära.

### Aksiaalne spondüoartriit

#### *Anküloseeriv spondüliit*

Raske aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravi täiskasvanutel, kui tavapärane ravi ei ole olnud piisav.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit*

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

### Naastuline psoriaas

Mõõduka kuni raske 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).

### Naastuline psoriaas lastel

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 ei talu.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Enbreliga ravi peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidi, naastulise psoriaasi või laste naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst. Enbreliga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

Enbrel'i süstelahus annusti kolbampullis on saadaval tugevustes 25 mg ja 50 mg. Teised Enbrel'i ravimvormid on saadaval tugevustes 10 mg, 25 mg 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 manustamise ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

#### *Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüoartriit*

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. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

### *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 paranemiseni, 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 ilmnenud. Kui on näidustatud kordusravi Enbreliga, tuleb järgida ravi kestuse osas 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*

Enbrelit annus lastel 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 süstli, pen-süstli või annusti kolbampulliga.

Enbrelit ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

#### 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.

Vormikohaseid kliinilisi uuringuid lastel vanuses 2...3 aastat ei ole läbi viidud. Siiski viitavad patsientide registrist pärinevad piiratud andmed sellele, et ohutusprofiil on lastel vanuses 2...3 aastat 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 lastel vanuses alla 2 aasta Enbrelit üldjuhul ei kasutata.

#### Naastuline psoriaas lastel (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

### Subkutaanne

Annusti kolbampulli kogu sisu (0,5 ml 25 mg tugevusega annuse või 1 ml 50 mg tugevusega annuse puhul) tuleb manustada ainult subkutaanseks süstimiseks ette nähtud SMARTCLIC süstlaga. Sobivad süstekohad on kõhupiirkond ja reie ülaosa; õlavarre väliskülge võib süstida ainult hooldaja.

Enbrel'i süstelahus annusti kolbampullis on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks koos SMARTCLIC süstlaga. Kui arst peab seda sobivaks ja patsient saab vajaduse korral meditsiinilise kontrolli pöörduda, võivad patsiendid pärast süstetehnika asjakohast väljaõpet ravimit endale ise süstida kasutades SMARTCLIC süstalt ühekordselt kasutatava annusti kolbampulliga. Arst peab patsiendiga arutama, milline süstimisviis sobib kõige paremini.

Manustamisel tuleb järgida pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis ja SMARTCLIC süstla kasutusjuhendis olevaid juhiseid (vt lõik 6.6). Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäänud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi kaubanduslik nimi ja partii number selgelt dokumenteerida (esitada) patsiendi kaardis.

#### Infektsioonid

Enne ja pärast ravi Enbreliga ja ravi ajal tuleb patsiente hinnata infektsioonide suhtes, võttes arvesse, et etanertsepti keskmine eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi (vahemikus 7...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 tekib Enbreliga ravi ajal 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. Ettevaatlik tuleb olla Enbreliga ravi määramisel patsientidele, kellel on esinenud korduvaid või kroonilisi infektsioone, samuti infektsiooni teket soodustavaid kaasuvaid haigusi (nt kaugelearenenud või ravile halvasti alluv diabeet).

#### 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, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosupressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, s.t tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendi kaardile. 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 enne ravi alustamist Enbreliga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega vastavalt kohalikele soovitudele. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Enbreliga ravimise kasu/riski suhet.

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. 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 manustamisega seoses on sageli teatatud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on hõlmanud muu hulgas ka angioödeemi ja urtikaariat. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb Enbreliga ravi kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Annusti kolbampulli nõela kork sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kummi), mis võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone patsientidel ja teistel Enbrelit käsitsevatel isikutel, kes on või võivad olla tundlikud lateksi suhtes.

Annusti kolbampullis oleva süstli nõela kate sisaldab lateksit (kuiv naturaalne kummi). Kui nõelakatet käsitseb isik või kui Enbrelit manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes, peab patsient või hooldaja enne Enbrelit kasutamist ühendust võtma oma arsti või tervishoiutöötajaga.

### Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh Enbrel, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ja moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus Enbreliga raviti 49-t reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud 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 Enbreliga ravi ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Enbrelit ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

### Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed haigused

*Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvajad (välja arvatud nahavähid)*

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

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga 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. Turuletulekujärgsel 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 vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvajaid, või ravi jätkamist patsientidel, 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 turuletulekujärgsel 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 melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki. Enbreliga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt esinenud merkelirakk-kartsinoomi juhte. Kõikidel, eriti aga nahavähi riskiteguritega patsientidel on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Kontrolliga kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõttes esines Enbrelit kasutanud patsientidel, eelkõige psoriaasiga patsientidel, rohkem mittemelanoomset nahavähki kui kontrollrühma kuulunud patsientidel.

### Vaktsineerimised

Samaaegselt Enbreliga ei tohi elusvaktsiine manustada. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad Enbrelit. 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 mitte saanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

### Autoantikehade teke

Enbreliga 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 Enbreliga 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

Enbreliga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiid (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud Enbreliga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel 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 neurooloogiline uuring.

### Kombinatsioonravi

Kaks aastat kestnud kontrolliga 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 esinevaga. Pikaajalised uuringud nimetatud kombinatsioonravi ohutuse hindamiseks veel kestavad. Enbrelit pikaajalist ohutust kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate reumavastaste ravimitega (HMR) ei ole tõestatud.

Enbrelit kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusterapiaga 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 (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele Enbrel'i määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt 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, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, 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

Platseebokontrolliga uuringus, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardteraapiale (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikoidid) ka Enbrel'i (ravi pikkuse mediaan 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.

## Hüpoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast Enbrel'iga ravi alustamist hüpoglükeemiat, 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*

Lapsi on võimaluse korral soovitatav enne Enbrel'iga ravi alustamist vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile (vt ülal *Vaktsineerimised*).

## Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## 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 platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus eelnevalt metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele, manustati nii Enbreli kui anakinrat, täheldati suurem tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia 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 abatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatsepti ja Enbreli 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 kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati Enbreli lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist, võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult Enbreli või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

### Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kui Enbreli manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vaktsineerimisteave vt lõik 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 naised peavad rasestumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Enbreliga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

### Rasedus

Toksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud etanertsepti kahjulikku toimet lootele või vastsündinud rottidele. Etanertsepti toimeid raseduse tulemitele on uuritud kahes kohordi vaatlusuuringus. Ühes vaatlusuuringus täheldati suuremat oluliste sünnidefektide esinemist nendel rasedatel, kes said esimesel trimestril etanertsepti (n = 370) võrreldes nende rasedatega, kes ei saanud etanertsepti või teisi TNF-antagoniste (n = 164) (kohandatud šansside suhe 2,4; 95% usaldusvahemik: 1,0...5,5). Oluliste sünnidefektide tüübid vastasid üldpopulatsioonis kõige sagedamini esinenud tüüpidele ning kõrvalekalletes konkreetset suundumust ei esinenud. Iseeneslike abortide, surnultsündide ega väiksemate väärarengute esinemissageduses muutusi ei täheldatud. Teises, mitmes riigis tehtud registripõhises vaatlusuuringus, milles võrreldi esimese 90 raseduspäeva jooksul etanertsepti saanud naistel (n = 425) ja mittebioloogilisi ravimeid saanud naistel (n = 3497) raseduse tulemitele mõju avaldavate kahjulike toimete riski, oluliste sünnidefektide riski suurenemist ei

täheldatud (kohandamata šansside suhe 1,22; 95% usaldusvahemik 0,79...1,90; kohandatud šansside suhe 0,96; 95% usaldusvahemik 0,58...1,60 pärast andmete kohandamist riigi, ema haiguste, pariteedi, ema vanuse ja raseduse algstaadiumis suitsetamise järgi). Samuti ei näidanud see uuring etanertsepti saanud naiste puhul väiksemate sünnidefektide, enneaegsete sünnituste, surnultsündide ega nende imikutel esimesel eluaastal esinenud infektsioonide riski suurenemist. Enbrelit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral.

Etanertsept läbib platsenta ja seda on leitud raseduse ajal Enbreliga ravitud naispatsientide imikute vereseerumist. 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

Lakteerivatel rottidel on pärast subkutaanset manustamist etanertsepti eritunud piima ja seda avastati poegade seerumis. Piiratud andmed avaldatud kirjandusest näitavad, et inimese rinnapiimas on tuvastatud väikeses koguses etanertsepti. Etanertsepti kasutamist imetamise ajal võib kaaluda, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Süsteemne ekspositsioon rinnaga toidetaval imikul on eeldatavalt väike, sest suurem osa etanertseptist laguneb seedetraktis, kuid samas on süsteemse ekspositsiooni kohta rinnaga toidetaval imikul andmed piiratud. Seega tuleb etanertsepti saava ema rinnaga toidetaval imikul kaaluda elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamist 16 nädalat pärast rinnaga toitumise lõpetamist (või varem, kui etanertsepti sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav).

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Enbrel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **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), peavalu, allergilised reaktsioonid, autoantikehade tekkimine, sügelus ja palavik.

Samuti on Enbrelit puhul teatatud tõsisest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid nagu Enbrel mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasked infektsioonid esinevad vähem kui ühel Enbreliga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikkest infektsioonidest ja sepsisest. Samuti on Enbrelit 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 pantsütopeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Enbrelit 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 läbi viidud kliinilistel uuringutel ja turuletulekujärgselt 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).

| Organsüsteemi klass   | 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                                      | Infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)* |  | Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasitaarne infektsioon)* | Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomade infektsioonid, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed infektsioonid, viirusinfektsioonid ja <i>Legionella</i> )* |                         | B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>                    |
| Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid) |   |  | Mittemelanoomna havähid* (vt lõik 4.4)   | Maliigne melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia   |                         | Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom              |
| Vere ja lümfisüsteemi häired  |   |  | Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia  | Pantsütopeenia*   | Aplastiline aneemia*    | Hematofaagne histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)* |
| Immuunsüsteemi häired   |   | Allergilised reaktsioonid (vt „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”), autoantikehade teke* | Vaskuliit (sh antineutrofiilsete tsütoplasmaatiliste antikehade positiivne vaskuliit)                        | Ägedad allergilised / anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospasm), sarkoidoos  |                         | Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine                            |

| Organsüsteemi klass                              | Väga sage<br>≥ 1/10        | Sage<br>≥ 1/100 kuni<br>< 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100   | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000   | Väga harv<br>< 1/10 000          | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|--|----------------------------|--------------------------------|---|---|----------------------------------|--|
| Närvisüsteemi häired                             | Peavalu                    |                                |   | <i>Sclerosis multiplex</i> 'ile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste nagu nägemisnärvipõletiku ja seljaajupõletiku nähud (vt lõik 4.4), perifeersed demüeliniseerivad nähud, sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krambihood |                                  |  |
| Silma kahjustused                                |                            |                                | Uveiid, skleriit  |   |                                  |  |
| Südame häired                                    |                            |                                | Kongestiivse südamepuudulikkuse ägenemine (vt lõik 4.4)   | Kongestiivse südamepuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)   |                                  |  |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired |                            |                                |   | Interstitsiaalne kopsuhaigus (sh pneumoniit ja kopsufibroos)*   |                                  |  |
| Seedetrakti häired                               |                            |                                | Põletikuline soolehaigus  |   |                                  |  |
| Maksa ja sapiteede häired                        |                            |                                | Maksaensüümide aktiivsuse tõus*   | Autoimmuunne hepatiit*  |                                  |  |
| Naha ja nahaluskoe kahjustused                   |                            | Pruritus, lööve                | Angioödeem, psoriaas (sh uus puhang või süvenemine ja pustuloosne (mädavilliline) vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), urtikaaria, psoriaasisarnane lööve | Stevensi-Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkusvaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid  | Toksiline epidermaalne nekrolüüs |  |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused         |                            |                                |   | Naha erütematoosne luupus, subakuutne naha erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom  |                                  |  |
| Neerude ja kuseteede häired                      |                            |                                |   | Glomerulonefriit  |                                  |  |
| Üldised häired ja manustamis-                    | Süstekoha reaktsioonid (sh | Pürekсия                       |   |   |                                  |  |



| Organsüsteemi klass | Väga sage<br>≥ 1/10                                  | Sage<br>≥ 1/100 kuni<br>< 1/10 | Aeg-ajalt<br>≥ 1/1000 kuni<br>< 1/100 | Harv<br>≥ 1/10 000 kuni<br>< 1/1000 | Väga harv<br>< 1/10 000 | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---------------------|--|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|
| koha reaktsioonid   | veritsus, verevalum, erüteem, sügelus, valu, turse)* |                                |                                       |                                     |                         |  |

\* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

#### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Kliinilistes uuringutes sai Enbrelil 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning Enbreliga ravitud patsiendil läbi viidud, ligikaudu 2 aastat väldanud 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 kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ja avatud uuringutes 2711 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti Enbreliga.

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 turuletulekujärgsel 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 ligikaudu 3...5 päeva. Enbreliga ravi rühmas ei kasutatud enamusel patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamusele ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudset antihistamiini. Lisaks ilmnemise mõnel patsiendil taastekivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süstekohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrolliga 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 lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenooset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud Enbreliga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokaliseerimisega), bakteremia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), 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, metotreksaadi ning Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et Enbrelil ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurendada.

Enbrel'i või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. Enbrel'iga 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'i 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, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnedel juhtudel infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast Enbrel'iga ravi alustamist (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Enbrel'iga suurendada suremust.

Seoses Enbrel'iga 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%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest 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 Enbrel'iga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoloogilise uuringu (15% Enbrel'iga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% Enbrel'iga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti Enbrel'iga ning kellel tekkisid kardioliipiinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise Enbrel'iga ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele 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*

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

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,06% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,47% (esinemissagedus aeg-ajalt). Turuletulekujärgselt 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'iga raviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv < 1000/mm<sup>3</sup>). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Maksaensüümide aktiivsuse tõus*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,54% (esinemissagedus aeg-ajalt). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavate kontrolliga kliiniliste uuringute topeltpimedatel perioodidel oli maksaensüümide aktiivsuse tõusu esinemissagedus (esinemise osakaal) 4,18% (esinemissagedus sage).

### *Autoimmuunne hepatiit*

Kõigil näidustustel kasutatava etanertsepti kontrolliga kliinilistes uuringutes oli patsientidel, kes said etanertsepti ilma kaasuva metotreksaatravita, autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,02% (esinemissagedus harv). Etanertsepti ja metotreksaadi samaaegset manustamist lubavates kontrolliga kliinilistes uuringutes oli autoimmuunse hepatiidi esinemissagedus (esinemise osakaal) 0,24% (esinemissagedus aeg-ajalt).

## Lapsed

### *Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel*

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

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid 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%) Enbrel'i 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatud jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga Enbrel'i-uuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel Enbrel'i, võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsiendiaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsiendiaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsiendiaasta kohta).

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

### *Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel*

48-nädalases uuringus 211 naastulise psoriaasiga lapsel vanuses 4...17 aastat esinenud kõrvaltoimed sarnanesid varasemates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m<sup>2</sup>, millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m<sup>2</sup> 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: immunosuppressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF- $\alpha$ ) 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-i 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 pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-d on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuv vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna 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 rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

### *Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel'i efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg Enbrel'i või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga 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  $p < 0,01$ .

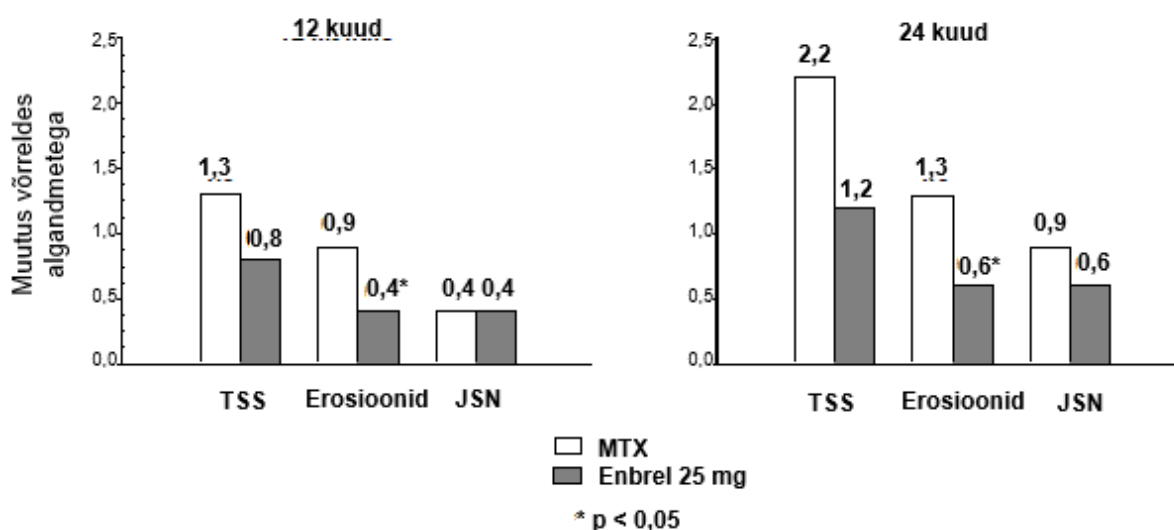
Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati Enbrel'i, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Enbrel'iga ravitud patsientide hulgas ilmnes kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. 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'iga ravi taasalustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus Enbrel'iga ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi Enbrel'iga ravi efektiivsust võrreldes metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (< 3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaadiga ravi saanud. 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. Enbrel'i annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmumine 2 nädala jooksul, eelnevalt läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4...1,5 punkti. Ravi 25 mg Enbrel'iga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 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 väljendati muutusena Sharp'i üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. Enbrel'i 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 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 reumatoidartriidiga patsientidel ainult Enbrelit (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning Enbrelit ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust 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 kuu kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

| Tulemusnäitaja                        | Metotreksaat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>metotreksaat<br>(n = 231) |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| <b>ACR-i ravivastused<sup>a</sup></b> |                           |                     |                                       |
| ACR 20                                | 58,8%                     | 65,5%               | 74,5% <sup>†,ϕ</sup>                  |
| ACR 50                                | 36,4%                     | 43,0%               | 63,2% <sup>†,ϕ</sup>                  |
| ACR 70                                | 16,7%                     | 22,0%               | 39,8% <sup>†,ϕ</sup>                  |
| <b>DAS</b>                            |                           |                     |                                       |
| Algne skoor <sup>b</sup>              | 5,5                       | 5,7                 | 5,5                                   |
| Skoor 52. ravinädalal <sup>b</sup>    | 3,0                       | 3,0                 | 2,3 <sup>†,ϕ</sup>                    |
| Remissioon <sup>c</sup>               | 14%                       | 18%                 | 37% <sup>†,ϕ</sup>                    |

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

| Tulemusnäitaja  | Metotreksaat<br>(n = 228) | Enbrel<br>(n = 223) | Enbrel +<br>metotreksaat<br>(n = 231) |
|-----------------|---------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| <b>HAQ</b>      |                           |                     |                                       |
| Algne           | 1,7                       | 1,7                 | 1,8                                   |
| 52. ravinädalal | 1,1                       | 1,0                 | 0,8 <sup>†,ϕ</sup>                    |

a: Patsiente, kes osalesid uuringus vähem kui 12 kuud, peeti ravile mittevastanuteks.

b: Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid.

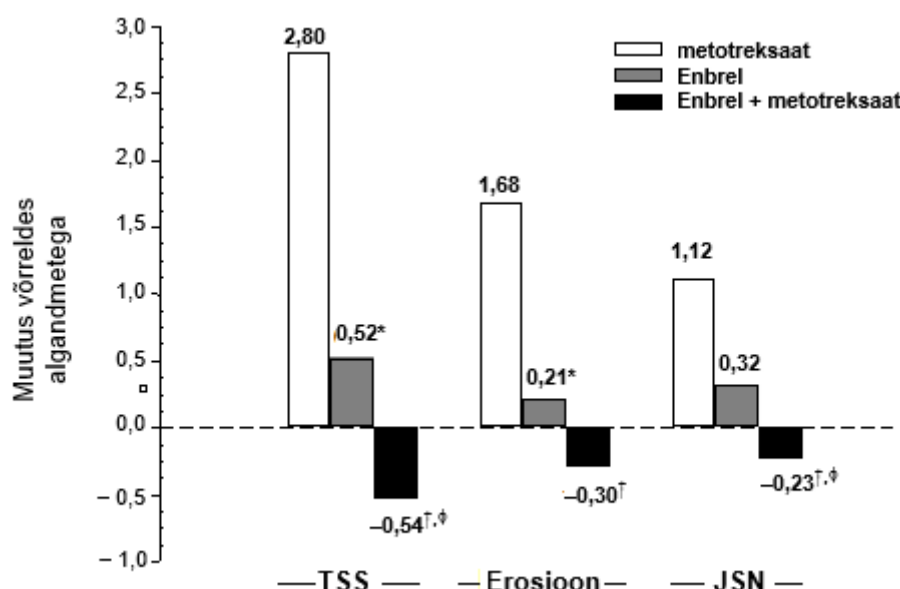
c: Remissiooni korral DAS < 1,6.

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

ϕ = p < 0,05 Enbrel + metotreksaat vs. Enbrel.

Radiograafiline progresseerumine oli Enbrel-rühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse 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.

Enbrel'i ja metotreksaadi kombinatsioonil täheldati olulisi eeliseid ka 24 kuu pärast, võrreldes Enbrel'i monoterapiat ja metotreksaadi monoterapiaga. Samamoodi leiti 24 kuu pärast Enbrel'i monoterapiat olulisi eeliseid, võrreldes metotreksaadi monoterapiaga.

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS muutus ≤ 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 määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%.

50 mg Enbrel (kaks 25 mg subkutaanset süstet) manustatuna üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga 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 Enbrel ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed). Üks Enbrel 50 mg/ml süste leiti olevat bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstega.

#### *Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid*

Enbrel efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18...70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti ( $\geq 3$  turses liigest ja  $\geq 3$  tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne interfalangeaalliigete 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  $\geq 2$  cm diameetriga. Patsiente oli eelnevalt ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-ga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne  $\geq 2$  kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega  $\leq 25$  mg metotreksaati nädalas. 25 mg Enbrel (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas 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:

**Platseebokontrolliga uuringu tulemused psoriaatilise artriidiga patsientidel**

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

a: 25 mg Enbrel subkutaanselt 2 korda nädalas

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

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

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said Enbrel, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Enbrel andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi 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 indeksi. Enbreliga ravitud



psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud ( $p < 0,001$ ).

Psoriaatilise artriidi uuringus hinnati radiograafilisi muutusi. Käte ja randmete radiograafiline uuring tehti enne ravi alustamist ja 6., 12. ja 24. kuul. Järgmises tabelis on esitatud muutused TSS-is 12. kuul. Analüüsis, milles kõigi mis tahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigust loeti progresseerunuks, oli progresseerumiseta patsientide osakaal (TSS muutus  $\leq 0,5$ ) 12. kuul Enbreli rühmas kõrgem kui platseeborühmas (vastavalt 73% ja 47%,  $p \leq 0,001$ ). Enbreli mõju radiograafilisele progresseerumisele säilis patsientidel, kes jätkasid ravi teisel aastal. Polüartikulaarsete sümmeetriliste liigesekahjustustega patsientidel täheldati perifeerset liigesekahjustuste aeglustumist.

#### Sharp'i üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega

| Aeg     | Platseebo<br>(n = 104) | Etanertsept<br>(n = 101)  |
|---------|------------------------|---------------------------|
| 12. kuu | 1,00 (0,29)            | -0,03 (0,09) <sup>a</sup> |

SE = standardviga.

a.  $p = 0,0001$ .

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

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

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

Enbreli efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud, topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid Enbreli 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said ravi Enbreliga. Nendest uuringutest suurim ( $n = 227$ ) viidi läbi patsientidega vanuses 18...70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analog Scale*, VAS) skoorina  $\geq 30$  hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning  $\geq 30$  vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine; öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS-i skoor; Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMRide, MSPVAde 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 Enbreli (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) ja haiguse süvenemise puudumine allesjäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

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

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

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said Enbrelit, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. 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, platseebok kontrolliga uuringus 356-l aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil võrreldi üks kord nädalas manustatud 50 mg Enbrelit (kaks 25 mg sc süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg Enbrelit ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

#### *Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid*

##### 1. uuring

Enbrelit efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas, platseebok kontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon, vanuses 18...49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-i klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi 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 ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 osas. 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<br>N = 106...109* | Enbrel<br>N = 103...105* |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| ASAS** 40                                    | 15,7                        | 32,4 <sup>b</sup>        |
| ASAS 20                                      | 36,1                        | 52,4 <sup>c</sup>        |
| ASAS 5/6                                     | 10,4                        | 33,0 <sup>a</sup>        |
| ASAS-i osaline remissioon                    | 11,9                        | 24,8 <sup>c</sup>        |
| BASDAI***50                                  | 23,9                        | 43,8 <sup>b</sup>        |

\* 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 spondüliidi haiguse aktiivsuse indeks)

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 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 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 terviseseisundi 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.

### 2. uuring

Mitmekeskuselises avatud, 3 perioodiga 4. faasi uuringus hinnati Enbreliga ravi ärajätmist ja taasalustamist aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga patsientidel, kes saavutasid pärast 24-nädalast ravi piisava ravivastuse (inaktiivne haigus määratleti C-reaktiivset valku (CRP) kasutava anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsuse skoori (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) järgi kui ASDAS CRP skoor alla 1,3).

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüoartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüoartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüoartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüoartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT-uuringus positiivne leid (MRT-uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüoartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui hsCRP  $> 3$  mg/l) ja kellel olid skriininguviisidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult Enbrel'i 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põletikuvastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti kui erütrotsüütide settimise kiiruse (erythrocyte sedimentation rate, ESR) kasutatav ASDAS-i skoor

(ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

2. perioodil suurenes nende patsientide osakaal, kellel esines  $\geq 1$  ägenemine, 22%-lt (25/112)

4. nädalal 67%-ni (77/115) 40. nädalal. Kokkuvõttes esines 75% (86/115) patsientidest ägenemine mis tahes ajahetkel 40 nädala jooksul pärast Enbreliga ravi ärajätmist.

2. uuringu oluline teisene eesmärk oli hinnata ägenemiseni kulunud aega pärast Enbreliga ravi ärajätmist ja lisaks võrrelda aega ägenemiseni nendel 1. uuringus osalenud patsientidel, kes täitsid nõuded osalemiseks 2. uuringu ärajätufaasis ja jätkasid ravi Enbreliga.

Pärast Enbreliga ravi ärajätmist ägenes haigus mediaanselt 16 nädala möödudes (95% usaldusvahemik: 13...24 nädalat). Alla 25% 1. uuringus osalenud patsientidest, kellel ravi ära ei jäetud, esines haiguse ägenemine sama 40 nädala jooksul nagu 2. uuringu 2. perioodil. Aeg haiguse ägenemiseni oli statistiliselt oluliselt lühem neil uuritavatel, kes lõpetasid ravi Enbreliga (2. uuring) võrreldes uuritavatega, kes said pidevat ravi etanertseptiga (1. uuring),  $p < 0,0001$ .

Neist 87 patsiendist, kes alustasid osalemist 3. perioodil ja said uuesti ravi Enbreliga annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul, saavutas 62% (54/87) uuesti inaktiivse haiguse, neist 50% saavutas selle uuesti 5 nädala jooksul (95% usaldusvahemik: 4...8 nädalat).

#### *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 vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Enbrelit efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid Enbrelit muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati Enbrelit ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Primaarne efektiivsuskriteerium oli 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  $\geq 18$ -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 platseebot ( $n = 55$ ) kaks korda nädalas.

Uuring 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuring 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) 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 kaitsitud Enbreliga (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuring 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.

Uuring 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg Enbrelit või platseebot 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 Enbreliga grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupis. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

#### Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

| Ravi-<br>vastus<br>(%)                                  | -----Uuring 2-----                 |  |   |   | -----Uuring 3-----                              |                                    |   | -----Uuring 4-----   |                                   |                  |    |
|---|------------------------------------|--|---|---|---|------------------------------------|---|--|-----------------------------------|------------------|----|
|   | Plat-<br>seebo<br>n = 166<br>nd 12 | -----Enbrel-----                                       |   |   |   | Plat-<br>seebo<br>n = 193<br>nd 12 | -----Enbrel-----                              |  | Plat-<br>seebo<br>n = 46<br>nd 12 | -----Enbrel----- |    |
|   |                                    | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n = 16<br>2<br>nd<br>12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n = 16<br>2<br>nd<br>24 <sup>a</sup> | 25 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n = 196<br>nd 12 | 50 mg<br>2 korda<br>nädalas<br>n = 196<br>nd 12 |                                    | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n = 96<br>nd 12 | 50 mg<br>1 kord<br>nädalas<br>n = 90<br>nd 24 <sup>a</sup> |                                   |                  |    |
| 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 <sup>b</sup> ,<br>puhas<br>või<br>peaaegu<br>puhas | 5                                  | 34*  | 39  | 49*   | 55  | 4                                  | 39*   | 57*  | 4                                 | 39*              | 64 |

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

a. Uuringutes 2 ja 4 ei tehtud 24. nädalal statistilisi võrdlusi platseeboga, kuna platseebo põhigrupp sai Enbreliga 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg ühe korra nädalas 13. kuni 24. nädalani.

b. *Dermatologist Static Global Assessment* (dermatoloogi staatiline üldhinnang). Puhas või peaaegu puhas – defineeritav kui 0 või 1 skaalal 0...5.

Naastulise psoriaasiga patsientidel, kes said Enbreliga, oli esimese visiidi ajaks (2 nädalat) tekkinud oluline ravivastus võrrelduna platseeboga ja püsis 24-nädalase ravi lõpuni.

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  $\geq 150\%$ , võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekkeni (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemisnähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid toetamaks Enbreliga 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 Enbreliga 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 Enbreliga ravitud suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%) ( $p < 0,0001$ ). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord nädalas, jätkasid ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

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

Kliinilise uuringu andmete analüüs ei näidanud ravi alguses selliseid haiguse iseärasusi, 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*

Mõnede 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%, psoriaasiga lastel 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 lapsed*

Enbreli ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, 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 ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) Enbreli subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnis 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi Enbreliga 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 Enbreli, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ( $p = 0,007$ ). Enbreliga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt  $\geq 116$  päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitutel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 1. osast 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt Enbreli, samas kui platseeboga ravitud patsientidel, paranemist ei toimunud.

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

Enbrelilise monoterapia (n = 103), Enbrelilise ja metotreksaadi kombinatsiooni (n = 294) või metotreksaadi monoterapia (n = 197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registreeritud 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 (n = 127) 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) Enbrelilise 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.

Põhiuuringus osalenud 127 patsiendist osales 109 avatud jätku-uuringus ja neid jälgiti veel 8 aasta jooksul – kokku kuni 10 aastat. Jätku-uuringu lõpuks oli uuringusse jäänud 84 patsienti 109-st (77%), kellest 27 (25%) võtsid pidevalt Enbrelit, 7 patsiendil (6%) oli ravi ära jäetud väheaktiivse/inaktiivse haiguse tõttu, 5 patsiendil (5%) oli pärast vahepealset ravi ärajätmist uuesti alustatud ravi Enbreliga ja 45 patsienti (41%) olid ravi Enbreliga lõpetanud (kuid olid jäänud jälgimisele); 25 patsienti 109-st (23%) olid peatanud uuringus osalemise alaliseks. Põhiuuringus täheldatud kliinilise seisundi paranemine efektiivsuse kõigi tulemusnäitajate osas püsis üldiselt kogu jälgimisperioodi jooksul. Lähtuvalt uuringuarsti hinnangust kliinilise ravivastuse kohta oli Enbrelilise pidevalt võtvatel patsientidel uuringu jooksul üks kord lubatud ravi ära jätta ja ravi taas alustada. Ravi ajutist ärajätmist kasutati 30 patsiendil. Haiguse ägenemisest (määratletud kui halvenemine  $\geq 30\%$  ulatuses vähemalt kolmes kuues ja paranemine  $\geq 30\%$  ulatuses mitte enam kui ühes ülejäänud kuues ACR Pedi kriteeriumist ja vähemalt 2 põletikulise liigese piires) teatati 17 patsiendil; mediaanaeg haiguse ägenemiseni pärast Enbrelilise ravi ärajätmist oli 190 päeva. Ravi alustati uuesti 13 patsiendil ja hinnanguliselt oli mediaanaeg ravi ärajätmisest ravi uuesti alustamiseni 274 päeva. Hindamispunktide väikese arvu tõttu tuleb neid tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

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

#### *Naastulise psoriaasiga lapsed*

Enbrelilise efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebkontrolliga uuringus 211 lapsel vanuses 4...17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas (määratletud arsti staatilise üldhinnangu (sPGA) skooriga  $\geq 3$ , hõlmas  $\geq 10\%$  kehapindalast ja PASI  $\geq 12$ ). 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 Enbrelilise ravirühma randomiseeritud patsientide seas rohkem positiivseid ravivastuseid (nt PASI 75) kui platseeborühma randomiseeritud patsientidel.

## Naastulise psoriaasiga laste ravitulemused 12 nädala möödudes

|                                  | <b>Enbrel<br/>0,8 mg/kg üks kord<br/>nädalas<br/>(N = 106)</b> | <b>Platseebo<br/>(N = 105)</b> |
|----------------------------------|--|--------------------------------|
| PASI 75, n (%)                   | 60 (57%) <sup>a</sup>  | 12 (11%)                       |
| PASI 50, n (%)                   | 79 (75%) <sup>a</sup>  | 24 (23%)                       |
| sPGA puhas või minimaalne, n (%) | 56 (53%) <sup>a</sup>  | 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 Enbrelit rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Enbrelit 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 Enbreliga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Etanertsepti sisaldust seerumis uuriti ensüümi vahendatud immunosorbtsiooni meetodil (ELISA), mis võimaldab määrata nii muutumatut toimeainet kui ka selle ELISA-le reageerivaid laguprodukte.

#### Imendumine

Etanertsepti 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 ligikaudu 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg Enbrelit nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  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 Enbrelit manustamisel üks kord nädalas ( $n = 21$ ) ja 25 mg Enbrelit 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 uuringus tervetel vabatahtlikel 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 Enbrelit üks kord nädalas ( $N = 154$ ) puhul ja  $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  annuse puhul 25 mg Enbrelit 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 eritub aeglaselt organismist. Poolväärtusaeg on pikk, ligikaudu 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 proportsionaalsust ei ole vormikohaselt hinnatud, kuid kliirensi küllastumise tunnuseid annuse suurendamisel ei ole esinenud.

## Eripopulatsioonid

### *Neerukahjustus*

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

### *Maksakahjustus*

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni suurenemist ei täheldatud ägeda maksapuudulikkuse korral. Seega maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

### *Eakad*

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

## Lapsed

### *Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed*

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4...17 aastat manustati 0,4 mg/kg Enbreli 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 lapsed*

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4...17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi tasakaalukontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6...2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 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 andm

etel 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 (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

sahharoos  
naatriumkloriid  
L-arginiinvesinikkloriid  
dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat  
süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

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

Hoida annusti kolbampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### 25 mg süstelahus annusti kolbampullis

Annusti kolbampull, millesse on integreeritud Enbrel'i 25 mg süstel. Annusti kolbampullis olev süstel on I tüüpi läbipaistvast klaasist ja külgekinnitatud roostevabast terasest 27 G nõela, jäiga nõelakatte ning kummist punnkorgiga. Süstli jäik nõelakate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateksi derivaat). Vt lõik 4.4.

Karbis on 4, 8 või 24 Enbrel'i annusti kolbampulli ja 8, 16 või 48 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### 50 mg süstelahus annusti kolbampullis

Annusti kolbampull, millesse on integreeritud Enbrel'i 50 mg süstel. Annusti kolbampullis olev süstel on I tüüpi läbipaistvast klaasist ja külgekinnitatud roostevabast terasest 27 G nõela, jäiga nõelakatte ning kummist punnkorgiga. Süstli jäik nõelakate sisaldab kuiva looduslikku kummit (lateksi derivaat). Vt lõik 4.4.

Karbis on 2, 4 või 12 Enbrel'i annusti kolbampulli ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Kasutus- ja käsitlemisjuhend

Enne süstimist tuleb lasta Enbrel'i annusti kolbampullidel saavutada toatemperatuur (ligikaudu 15...30 minutit). Selle ajal ei tohi nõelakatet eemaldada. Lahus peab olema kontrollaknast vaadeldes selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi.

Enbrel'i annusti kolbampulli üksikasjalikud ettevalmistamise ja manustamise juhised on pakendi infolehes ja SMARTCLIC süstla kasutusjuhendis.

Ravimpreparaat (annusti kolbampull) on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks ainult koos SMARTCLIC süstlaga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

### Enbrel 25 mg süstelahus annusti kolbampullis

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

### Enbrel 50 mg süstelahus annusti kolbampullis

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3. veebruar 2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. november 2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA 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 TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Iirimaa

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgia

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: 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. RAVIMIPARAADI 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**

Enne etanertsepti kasutusele võtmist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva ametiga õppeprogrammi sisu ja vormi, sh teabe edastamise kanalid, levitusviisid ja programmi mis tahes muud aspektid.

Õppeprogrammi eesmärgid on raskete infektsioonide ja südame paispuudulikkuse riskide vähendamine ning etanertsepti sisaldavate ravimite jälgitavuse tagamine.

Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus etanertsepti turustatakse, jagatakse kõigile ravimit välja kirjutada võivatele tervishoiutöötajatele ja ravimit eeldatavasti kasutama hakkavatele

patsientidele järgmised õppematerjalid või nimetatud isikutele tagatakse juurdepääs neile õppematerjalidele:

- patsiendi kaart
  - Kõigile etanertsepti välja kirjutavatele arstidele antakse patsiendi kaardid jagamiseks etanertsepti kasutavatele patsientidele. Kaardil on järgmine oluline ohutusalane teave patsientidele:
    - ravi etanertseptiga võib suurendada täiskasvanutel infektsioonide ja südame paispuudulikkuse tekkeriski,
    - nende ohutusprobleemide nähud ja sümptomid ja millal on vaja pöörduda tervishoiutöötaja poole,
    - jälgitavuse tagamiseks ravimi kaubandusliku nime ja partii numbri dokumenteerimise juhised,
    - etanertsepti väljakirjutaja kontaktandmed.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP – EU/1/99/126/002**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks Enbrel'i vial sisaldab 25 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

Enbrel'i teised koostisosad on:  
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahuse pulber  
4 vial 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehelt.

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 Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/99/126/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

Lisaks vajate 1 ml süstevett ja süstalt Enbrel'i manustamiseks.

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT – 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**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ALUSE PÕHI – EU/1/99/126/002**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber  
etanertsept

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – EU/1/99/126/003-005

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti  
etanertsept

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Enbrel'i viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

### 3. ABIAINED

Enbrel'i teised koostisosad on:  
Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool  
Lahusti: süstevesi

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

4 viaali pulbriga  
4 süstlit 1 ml lahustiga  
4 roostevaba süstlanõela  
4 viaaliadapterit  
8 alkoholiga immutatud lappi

8 viaali pulbriga  
8 süstlit 1 ml lahustiga  
8 roostevaba süstlanõela  
8 viaaliadapterit  
16 alkoholiga immutatud lappi

24 viaali pulbriga  
24 süstlit 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste 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 TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA 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**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 25 mg

## **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

## **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT – 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**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLI ETIKETT – 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**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

Süstevesi 1 ml

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**ALUSE PÕHI – EU/1/99/126/003-005**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti  
etanertsept

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg süstel)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 25 mg süstelahus süstlis  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks Enbreli süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

Enbreli teised koostisosad on:  
sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus süstlis

4 süstlit  
4 alkoholiga immutatud lappi

8 süstlit  
8 alkoholiga immutatud lappi

12 süstlit  
12 alkoholiga immutatud lappi

24 süstlit  
24 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, naha suhtes 45...90°-se nurga all.

**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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/126/013 4 süstlit  
EU/1/99/126/014 8 süstlit  
EU/1/99/126/015 24 süstlit  
EU/1/99/126/026 12 süstlit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLI ETIKETT – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg süstel)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Enbrel 25 mg süst  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

25 mg/0,5 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – EU/1/99/126/016-018 (50 mg süstel)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahus süstlis  
etanertsept

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Enbreli süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

### 3. ABIAINED

Enbreli teised koostisosad on:  
sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

2 süstlit  
2 alkoholiga immutatud lappi

4 süstlit  
4 alkoholiga immutatud lappi

12 süstlit  
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).  
Süstige aeglaselt, naha suhtes 45...90°-se nurga all.

### 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/126/016 2 süstlit  
EU/1/99/126/017 4 süstlit  
EU/1/99/126/018 12 süstlit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 50 mg



**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTEL – EU/1/99/126/016-018 (50 mg süstel)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Enbrel 50 mg süst  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg/1 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – EU/1/99/126/019-021 (50 mg pen-süstel)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 50 mg süstelahus pen-süstlis  
etanertsept

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Enbrel'i pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

### 3. ABIAINED

Enbrel'i teised koostisosad on:  
sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (MYCLIC)

2 pen-süstlit MYCLIC  
2 alkoholiga immutatud lappi

4 pen-süstlit MYCLIC  
4 alkoholiga immutatud lappi

12 pen-süstlit 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida pen-süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/126/019 2 pen-süstlit  
EU/1/99/126/020 4 pen-süstlit  
EU/1/99/126/021 12 pen-süstlit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**PEN-SÜSTEL – EU/1/99/126/019-021 (50 mg pen-süstel)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Enbrel 50 mg süstelahus pen-süstlis  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

50 mg/1 ml

**6. MUU**

MYCLIC

## **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP – EU/1/99/126/022 (kasutamiseks lastel)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 10 mg, lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti  
etanertsept

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks Enbrel'i vial sisaldab 10 mg etanertsepti.

### **3. ABIAINED**

Enbrel'i teised koostisosad on:

Pulber: mannitool, sahharoos ja trometamool

Lahusti: süstevesi

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahuse pulber ja lahusti

4 vial pulbriga

4 süstlit 1 ml lahustiga

4 roostevaba süstlanõela

4 vialadapterit

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 vial 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Pärast Enbrel'i süstelahuse valmistamist tuleb see ära kasutada kohe (maksimaalselt 6 tunni jooksul).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/99/126/022

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.



**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT – 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**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLA ETIKETT – 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**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml süstevett

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**ALUSE PÕHI – EU/1/99/126/022 (kasutamiseks lastel)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 10 mg  
etanertsept

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – EU/1/99/126/023-025 (25 mg pen-süstel)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enbrel 25 mg süstelahus pen-süstlis  
etanertsept

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Enbrel'i pen-süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

### 3. ABIAINED

Enbrel'i teised koostisosad on:  
sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis (MYCLIC)

4 pen-süstlit MYCLIC  
4 alkoholiga immutatud lappi

8 pen-süstlit MYCLIC  
8 alkoholiga immutatud lappi

24 pen-süstlit MYCLIC  
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).

### 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida pen-süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/126/023 4 pen-süstlit  
EU/1/99/126/024 8 pen-süstlit  
EU/1/99/126/025 24 pen-süstlit

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**PEN-SÜSTEL – EU/1/99/126/023-025 (25 mg pen-süstel)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Enbrel 25 mg süstelahus pen-süstlis  
etanertsept  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

25 mg / 0,5 ml

**6. MUU**

MYCLIC



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP – EU/1/99/126/027...029 (25 mg annusti kolbampull)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 25 mg süstelahus annusti kolbampullis  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks Enbrel annusti kolbampull sisaldab 25 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

Enbrel teised koostisosad on:  
sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus annusti kolbampullis

4 ühekordselt kasutatavat annusti kolbampulli kasutamiseks ainult SMARTCLIC süstlas  
8 alkoholiga immutatud lappi

8 ühekordselt kasutatavat annusti kolbampulli kasutamiseks ainult SMARTCLIC süstlas  
16 alkoholiga immutatud lappi

24 ühekordselt kasutatavat annusti kolbampulli kasutamiseks ainult SMARTCLIC süstlas  
48 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...30 minutit pärast ravimi  
külmkapist 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida annusti kolbampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/126/027 4 annusti kolbampulli  
EU/1/99/126/028 8 annusti kolbampulli  
EU/1/99/126/029 24 annusti kolbampulli

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISKARP – EU/1/99/126/030...032 (50 mg annusti kolbampull)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enbrel 50 mg süstelahus annusti kolbampullis  
etanertsept

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks Enbrel annusti kolbampull sisaldab 50 mg etanertsepti.

**3. ABIAINED**

Enbrel teised koostisosad on:  
sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat,  
naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstelahus annusti kolbampullis

2 ühekordselt kasutatavat annusti kolbampulli kasutamiseks ainult SMARTCLIC süstlas  
4 alkoholiga immutatud lappi

4 ühekordselt kasutatavat annusti kolbampulli kasutamiseks ainult SMARTCLIC süstlas  
8 alkoholiga immutatud lappi

12 ühekordselt kasutatavat annusti kolbampulli kasutamiseks ainult SMARTCLIC süstlas  
24 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...30 minutit pärast ravimi  
külmkapist 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**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Teiste säilitamistingimuste kohta lugege lisa pakendi infolehel.

Hoida annusti kolbampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/126/030 2 annusti kolbampulli  
EU/1/99/126/031 4 annusti kolbampulli  
EU/1/99/126/032 12 annusti kolbampulli

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

enbrel 50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ANNUSTI KOLBAMPULLI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Enbrel 25 mg süstelahus  
Enbrel 50 mg süstelahus  
etanertsept  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 ml  
1 ml

**6. MUU**

Nõelapoolne ots

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Enbrel 25 mg süstelahuse pulber etanertsept

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet, 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. Kasutusjuhend

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu 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 enamlevinud 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. Enbrel võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga 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 nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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

### Enbrel'i ei tohi kasutada

- kui teie olete või 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 teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrel'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeringlus või lööve, ärge Enbrel'i 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 eriti hoolikalt jälgima Enbrel'i ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või 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 Enbrel'i kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbrel'iga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Enbrel'iga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma 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:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbrel'iga.
- **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'iga ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbrel'iga ravi on sellisel juhul sobiv.

- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbreli kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbreli saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbreli kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbreli või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebataavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbreli kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbreli ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbreli ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või 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 poliomieliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Enbreli ei tohi 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 võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatatsepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbreli koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatatsepti.

### Rasedus ja imetamine

Enbreli võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbreli, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, tühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud Enbreli. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbreli kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Töenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### **3. Kuidas Enbreli kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbreli 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 Enbreli 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 Enbreli kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Enbrel 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 Enbreli kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas, või 0,8 mg Enbreli 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 Enbreli kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.

#### **Manustamisviis ja -tee**

Enbreli süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

Enbreli võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.** Enbreli lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbreli tuleb kasutada.

## Kui te kasutate Enbreli rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Enbreli kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

## Kui te unustate Enbreli süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

## Kui te lõpetate Enbreli 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 Enbreli süstimine. Teatage kohe oma arstile 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 Enbreli 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage 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) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); 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 paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): lüüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete

vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Enbreli säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne Enbreli lahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmkapist väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi Enbreli uuesti külmkappi panna. Kui Enbreli ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrel külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrel tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist eemaldamist).

Pärast Enbreli 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 täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, ilma tükkide, helveste või osisteta. Enbreli süstelahus, mida ei kasutata ära 6 tunni jooksul, tuleb ettevaatlikult hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Enbrel sisaldab**

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbreli üks 25 mg viaal sisaldab 25 mg etanertsepti.

Teised koostisosad 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**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**Tootja**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400



**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

**7. Kasutusjuhend**

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 samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/meditsiiniõde. 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**

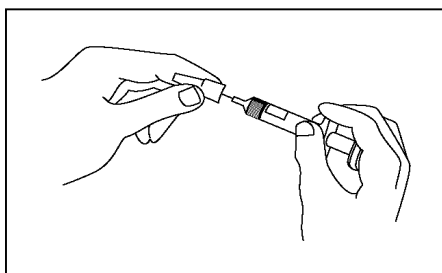
- Peske korralikult käed.
- Otsige endale hästivalgustatud, lame tööpind.
- Võtke Enbreli viaal külmkapist välja ja asetage tööpinnale.
- Te vajate veel järgmisi vahendeid:  
Steriilne süstal ja nõel(ad) mõõtudega 25 G x 16 mm või sarnase mõõduga  
Viaal või ampull süsteveega  
2 alkoholiga immutatud 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

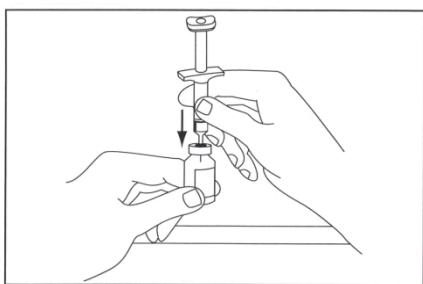
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate. Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.
- Puhastage Enbreli viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam puudutage.
- Kontrollige, et nõel oleks süstlas, kui te ei ole kindel, kuidas nõela kinnitada, küsige täpsemalt oma arsti või meditsiiniõe 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

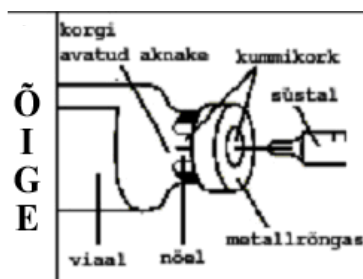


- Kontrollige, et süstlas oleks 1 ml süsteveett.
- Kui te ei ole kindel, kuidas täita süstalt, küsige nõu oma arstilt või meditsiiniõelt.
- Jälgige, et süstlas ei oleks õhumulle.
- Hoides Enbreli viaali püstiselt tasasel pinnal, näiteks laual, suruge süstlanõel otse läbi viaali halli korki keskel oleva 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).

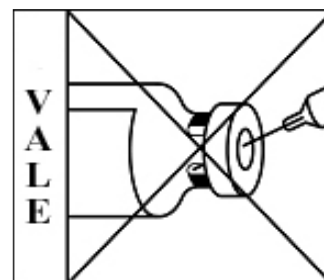
Joonis 2



Joonis 3



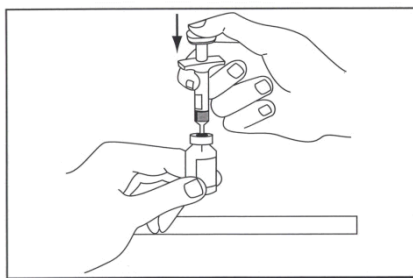
Joonis 4



### d. Süstevee lisamine

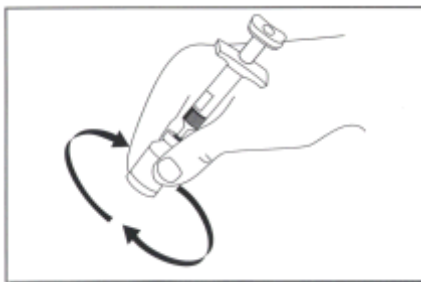
- Suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT** süstlasse, kuni kogu süstevesi on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 5).

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 kuni kahvatukollane või kahvatupruun, lahuses ei tohi olla mingeid kloppe, 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.

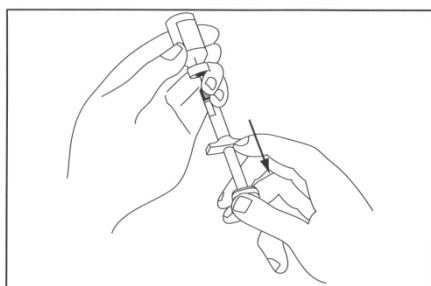
Joonis 6



**e. Enbrelit lahuse väljatõmbamine viaalist**

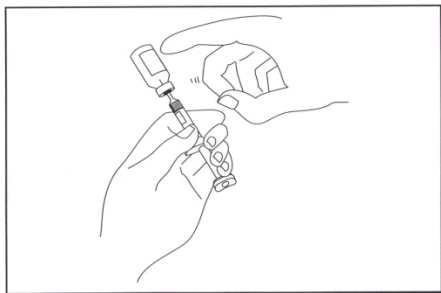
- Süstlanõel ikka veel viaalis, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 7). Kui vedeliku tase viaalis langeb, peate ka nõela osaliselt väljapoole tõmbama, et nõelaots jääks endiselt vedeliku sisse. Täiskasvanud patsientide jaoks 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



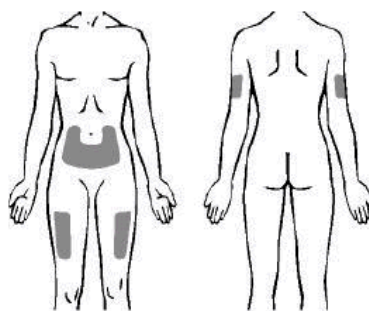
- Tõmmake nõel viaalist täielikult välja. Ärge puudutage nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.

(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 esiküljel; 2) kõht, vältides piirkonda kuni 5 cm ümber naba, ja 3) õlavarre välisküljel (vt joonis 9). Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage.

## Joonis 9

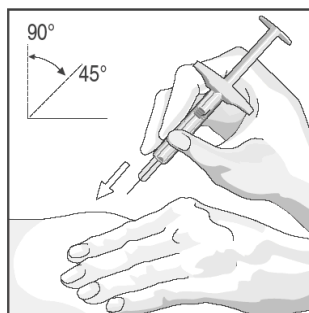


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade 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

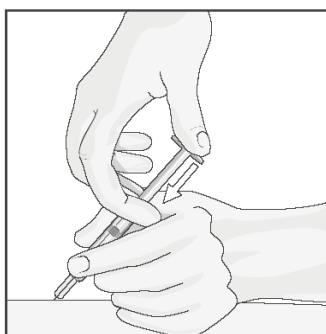
- Puhastage alkoholiga niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbrel'i süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
- Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt 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, meditsiiniõe või apteekri juhistele.

**Kui teil tekib veel küsimusi, pidage nõu Enbrel'i ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekriga.**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Enbrel 25 mg süstelahuse pulber ja lahusti etanertsept

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutuslast teavet, 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 Enbrel kasutamist
3. Kuidas Enbrel kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrel säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrel kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi**, **psoriaatilise artriidi**, raske **aksiaalse spondüloartriidi**, sh **anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui enamlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrel tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Enbrel võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga 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 nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrel määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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 Enbreli kasutamist

### Enbreli ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbreli mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbreli 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 sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbreli kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbreli rohkem süstige ning pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Lateks:** süstla kummist ots on valmistatud lateksist (kuiv naturaalne kummi). Enne Enbreli kasutamist võtke ühendust oma arstiga, kui Enbreli süstalt võivad käsitseda isikud või kui Enbreli võidakse manustada isikutele, kellel on või võib olla ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima Enbreli ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või 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 Enbreli kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Enbreliga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreli kasutamise.
- **C-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbreliga.

- **Verehääred:** 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 verehäärele, mis võib nõuda Enbreliga ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärv põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbreliga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbreliga kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbreliga saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm.  
Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem.  
Enbreliga kasutamisel lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise riski.  
Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebatavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud.  
Mõnel Enbreliga kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustusi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhjustava inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma 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, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teie või lapsel Enbreliga ravi ajaks diabeediravimite annust.

## Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbreliga kasutamist. Enbreliga kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Enbrelit ei tohi 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 võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbreliga koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

## Rasedus ja imetamine

Enbrelit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli



raseduse ajal saanud Enbrelit. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbrelit kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

### **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 selgitanud. 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 Enbrelit ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.

### **Manustamisviis ja -tee**

Enbrelit süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

Pulber tuleb enne kasutamist lahustada. **Üksikasjalikud juhised Enbreli süstelahuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.** Enbreli lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbreli tuleb kasutada.

### **Kui te kasutate Enbreli rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete kasutanud rohkem Enbreli kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

### **Kui te unustate Enbreli süstida**

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **Kui te lõpetate Enbreli 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 Enbreli süstimine. Teatage kohe oma arstile 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 Enbreli 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, õine hingeldus või kõha, 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 kõha, 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage 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) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); 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 paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krampid; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakooremiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks

metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

## Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne Enbrelit lahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmkapist väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmkappi panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist 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 täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, 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 hävitada 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.

Teised koostisosad 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 süstlit 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.

### **Müügiloo hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### **Tootja**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**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**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

**7. Kasutusjuhend**

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 samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/meditsiiniõde. 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. Mingit muud süstalt **ei TOHI** kasutada.

*1 Enbreli viaal*

*1 süstel, 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.

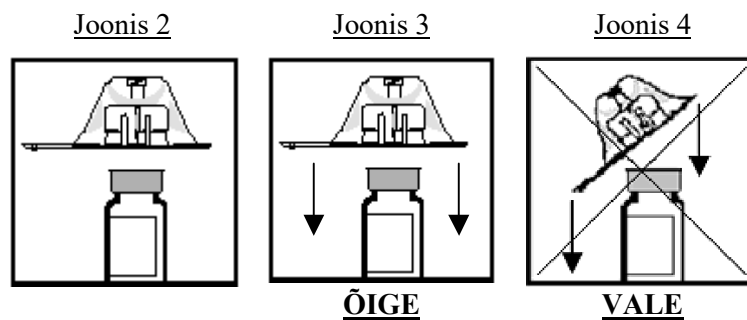
## c. Enbreli annuse ettevalmistus süstimiseks

- Eemaldage aluselt esemed.
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate (vt joonis 1). Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.

Joonis 1

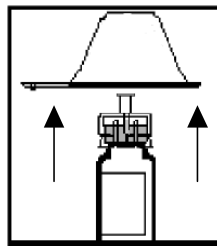


- Puhastage Enbreli viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam kätega või ükskõik mis esemetega puudutage.
- Asetage viaal püstiselt puhtale, tasasele pinnale.
- Eemaldage viaaliadapterilt paberist ümbris.
- Plastikümbrises viaaliadapter asetage Enbreli 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 TUUGEVALT** 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.



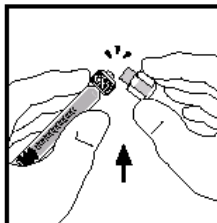
- Hoides viaali ühe käega, eemaldage teisega viaaliadapteri plastikpakend (vt joonis 5).

Joonis 5



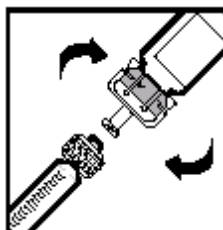
- Eemaldage süstla otsikult puudutamist kaitsev kate, murdes ära valge katte piki perforatsiooni. Selleks hoidke kinni valge katte kaelusest, haarates teise käega valge katte otsast. Painutage seda alla ja üles kuni murdumiseni (vt joonis 6). **Ärge eemaldage valget kaelust, mis jääb süstlale.**

Joonis 6



- Kui perforatsioon on juba katki, ei tohi seda süstalt kasutada. 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

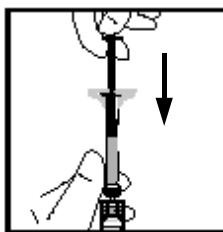




#### d. Lahusti lisamine

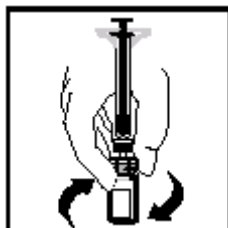
- Hoides viaali püstiselt tasasel pinnal, suruge kolbi **VÄGA AEGLASELT**, kuni kogu lahusti on viaalis. See aitab vältida vahumullide teket (vt joonis 8).
- Kui lahusti on lisatud Enbrelile, võib kolb iseenesest üles liikuda. See toimub tänu õhusurvele ja ei tohiks muret tekitada.

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 kuni kahvatukollane või kahvatupruun, 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 ettevalmistamisega.

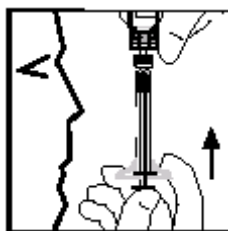
Joonis 9



#### e. Enbrelit lahuse väljatõmbamine viaalist

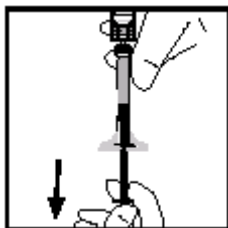
- Süstal ikka veel viaali ja viaaliadapteri küljes, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Suruge süstlakolb kogu ulatuses süstlasse (vt joonis 10).

Joonis 10



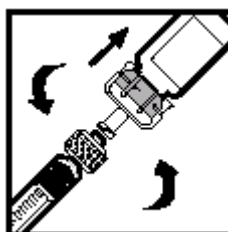
- Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 11). Täiskasvanud patsientide jaoks tuleb välja tõmmata kogu vedelik. Laste jaoks tuleb välja tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te olete tõmmanud kogu Enbrelit viaalist süstlasse, võib tekkida süstlasse õhumulle. Ärge selle pärast muretsege, kuna eemaldate need hiljem.

Joonis 11



- Hoides viaali tagurpidi, keerake vastupäeva süstal viaaliadapteri küljest lahti (vt joonis 12).

Joonis 12



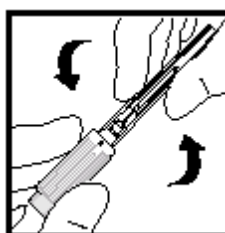
- Asetage täidetud süstal puhtale ja tasasele alusele. Veenduge, et selle ots ei puuduta midagi. Olge ettevaatlik, et ei vajutaks kolvile.

*(Märkus: Viaali võib jääda pärast neid samme alles väike kogus vedelikku. See on normaalne.)*

#### **f. Nõela asetamine süstlasse**

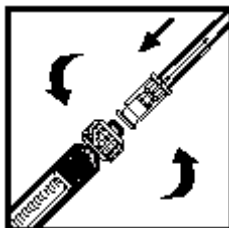
- Nõel asub steriilsuse eesmärgil plastikkonteineris.
- Plastikkonteineri avamiseks hoidke lühemat ja laiemat otsa ühes käes. Teise käega võtke kinni konteineri pikemast otsast.
- Tihendi murdmiseks painutage pikemat otsa üles-alla, kuni see murdub (vt joonis 13).

Joonis 13



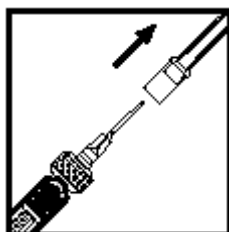
- Kui pikemal otsal on kate murtud, eemaldage lühem ja laiem ots plastikkonteinerist.
- Nõel peab jääma pakendi pikemasse otsa.
- Hoides nõela ja konteinerit ühes käes, võtke teise käega süstal ja asetage süstla otsik nõela avasse.
- Kinnitage süstal nõela külge, keerates seda kellaosuti liikumise suunas, 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 väljunud (vt joonis 16).

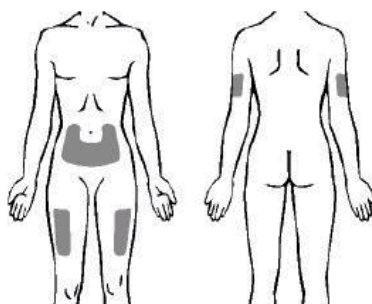
Joonis 16



**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

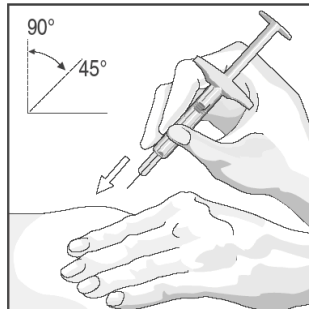


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida **EI TOHI** piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade 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. Süstekohtale võib peale panna sideme.

**i. Süstevahendite hävitamine**

Süstalt ja nõelu **EI TOHI KUNAGI** uuesti kasutada. Visake nõel ja süstal ära vastavalt arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele.

**Kui teil tekib veel küsimusi, pidage nõu Enbreli ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekriga.**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Enbrel 25 mg süstelahus süstlis**

**Enbrel 50 mg süstelahus süstlis**

etanertsept

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutuslast teavet, 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 Enbreliga kasutamist
3. Kuidas Enbreliga kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbreliga säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbreliga kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi**, **psoriaatilise artriidi**, raske **aksiaalse spondüloartriidi**, sh **anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui enamlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbreliga tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Enbrel võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga 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 nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbreliga määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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 Enbreli kasutamist

### Enbreli ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbreli mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbreli 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 sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbreli kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbreli 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 eriti hoolikalt jälgima Enbreli ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või 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 Enbreli kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Enbreliga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreli kasutamise.
- **C-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreliga ravi lõpetamist.

- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvipõletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbreliga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbreliga kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbreliga saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm.  
Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem.  
Enbreliga kasutatavatel lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise riski.  
Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebatavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud.  
Mõnel Enbreliga kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhjustava inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** süstlanõela ümbris on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kummi). Teatage oma arstile enne Enbreliga kasutamist, kui nõela ümbrist käsitleb isik või kui Enbreliga manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma 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, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbreliga ravi ajaks diabeediravimite annust.

## Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbreliga kasutamist. Enbreliga kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Enbrelit ei tohi 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 võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbreliga koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

## Rasedus ja imetamine

Enbrelit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli



raseduse ajal saanud Enbrelit. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbrelit kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### **Enbrel sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Enbrelit kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. 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.

Süstlid on saadaval annustega 25 mg ja 50 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 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 Enbrelit ei ole 12 nädala

möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

### **Manustamisviis ja -tee**

Enbrelit süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

**Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstimise kohta on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.** 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), teatage 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, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **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. Teatage kohe oma arstile 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 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage 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) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või

nägemisnärv või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 süstlil pärast „EXP“ . Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast süstla võtmist külmkapist **oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni Enbrelit lahust süstlas saavutab toatemperatuuri**. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovitakse see kohe ära kasutada.

Enbrelit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi Enbrelit uuesti külmkappi panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist eemaldamist).

Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Lahust ei tohi kasutada, 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.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Enbrel sisaldab

#### Enbrel 25 mg süstelahus süstlis

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Iga süstel sisaldab 0,5 ml lahust, mis sisaldab 25 mg etanertsepti.

#### Enbrel 50 mg süstelahus süstlis

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Iga süstel sisaldab 1,0 ml lahust, mis sisaldab 50 mg etanertsepti.

Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvessinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

#### Enbrel 25 mg süstelahus süstlis

Enbrel on saadaval süstlina, mis sisaldab läbipaistvat, värvitut kuni kahvatukollast või kahvatupruuni süstelahust (süstelahus). Üks pakend sisaldab 4, 8, 12 või 24 süstlit ja 4, 8, 12 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Enbrel 50 mg süstelahus süstlis

Enbrel on saadaval süstlina, mis sisaldab läbipaistvat, värvitut kuni kahvatukollast või kahvatupruuni süstelahust (süstelahus). Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 süstlit ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### Tootja

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

## Infoleht on viimati uuendatud

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

## 7. Kasutusjuhend

See osa on jagatud järgmisteks alalõikudeks.

### Sissejuhatus

- 1. samm: Ettevalmistus süstimiseks**
- 2. samm: Süstekoha valik**
- 3. samm: Enbreli lahuse süstimine**
- 4. samm: Süstevahendite hävitamine**

### Sissejuhatus

Järgnevalt toodud juhised selgitavad, kuidas Enbreli süstelahust ette valmistada ja süstida. Palun lugege instruksioon tähelepanelikult läbi ja järgige seda samm-sammult. Enda või lapse süstimistehnika osas juhendab teid esmalt arst/meditsiiniõde. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas tuleb ravim ette valmistada ja süstida.

Enbreli lahust ei tohi enne kasutamist segada mitte ühegi teise ravimiga.

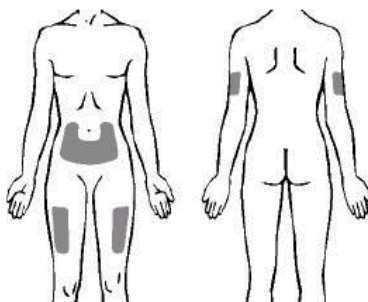
#### 1. samm: Ettevalmistus süstimiseks

- Otsige endale, hästivalgustatud, lame tööpind.
- Võtke süstleid sisaldav Enbreli pakend külmkapist välja ja asetage see siledale tööpinnale. Alustage ühest ülemisest nurgast ja tõmmake paberkate pakendi ülevvalt ja külgedelt ära. Võtke pakendist üks süstel ja üks alkoholisisustatud lapp ja asetage need tööpinnale. Ärge raputage Enbreli süstlit. Asetage paberkate pakendile tagasi ja pange pakend allesjäänud süstlitega tagasi külmkappi. Enbreli säilitamise kohta vaadake palun lõik 5. Kui teil on säilitamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga edasiste juhiste saamiseks.
- Süstlas oleval Enbreli 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 Enbreli mingil muul moel (näiteks kuumas vees või mikrolaineahjus).**
- Pange kokku muud tarvikud, mida vajate süstimisel. Nende hulka kuuluvad alkoholisisustatud lapp Enbreli karbist ja vatitups või marli.
- Peske käed seebi ja sooja veega.
- Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbreli lahusele. Lahust ei tohi kasutada, 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.

#### 2. samm: Süstekoha valik

- Enbreli süstimiseks süstlit kasutades on kolm soovitatavat süstekoha: 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



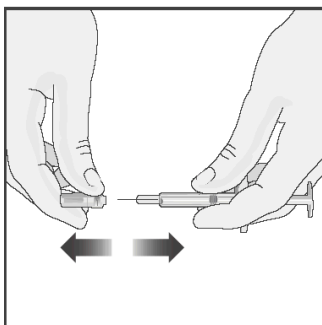
2. Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
3. Kui teil või teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

### **3. samm: Enbreli lahuse süstimine**

1. Puhastage alkoholis niisutatud lapiga süstekoht, kuhu Enbreli süstitakse, kasutades ringjaid liigutusi. **ÄRGE** puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.
2. Võtke süstel 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.

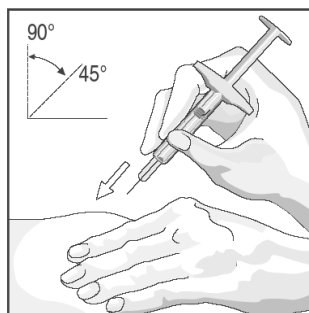
Joonis 2



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**

Süstel 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, meditsiiniõe või apteekri juhiste.

**Kui teil tekib veel küsimusi, pidage nõu Enbreli ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekriga.**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Enbrel 25 mg süstelahus pen-süstlis etanertsept

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, 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 Enbrel kasutamist
3. Kuidas Enbrel kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrel säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrel kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui enamlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrel tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Enbrel võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga 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 nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrel määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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 Enbreli kasutamist

### Enbreli ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbreli mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbreli 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 sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbreli kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbreli 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 eriti hoolikalt jälgima Enbreli ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või 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 Enbreli kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Enbreliga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreli kasutamise.
- **C-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreliga ravi lõpetamist.

- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärv põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbreliga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbrel saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm.  
Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem.  
Enbrel kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk.  
Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebatavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud.  
Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhjustava inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** pen-süstli MYCLIC nõela kork on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kummi). Teatage oma arstile enne Enbrelit kasutamist, kui nõela korki käsitleb 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. Teatage oma 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, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, 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.

Enbrelit ei tohi 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 võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta 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 võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sündidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sündidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sündidefektide risk, kui ema oli

raseduse ajal saanud Enbrelit. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbrelit kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### **Enbrel sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Enbrelit kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. 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 25 mg. Annuse 50 mg manustamiseks on saadaval ka Enbrel 50 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 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 Enbreli kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

### **Manustamisviis ja -tee**

Enbreli süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

Enbreli võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

**Üksikasjalikud juhised Enbreli süstimise kohta on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.** Enbreli lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbreli tuleb kasutada.

### **Kui te kasutate Enbreli rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete kasutanud rohkem Enbreli kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

### **Kui te unustate Enbreli süstida**

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **Kui te lõpetate Enbreli 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 Enbreli süstimine. Teatage kohe oma arstile 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 Enbreli 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage 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). (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või

nägemisnärv või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 pen-süstli MYCLIC pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida pen-süstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast pen-süstli võtmist külmkapist **oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni pen-süstlis sisalduv Enbrel lahust 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 külmkappi panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist eemaldamist).

Kontrollige läbi läbipaistva kontrollakna pen-süstlis olevat lahust. Lahust peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Lahust ei tohi kasutada, kui see on värv 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 hävitada 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 pen-süstel MYCLIC sisaldab 25 mg etanertsepti.

Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel on saadaval süstelahusena pen-süstlis (MYCLIC) (süstelahus). Pen-süstel MYCLIC sisaldab läbipaistvat, värvitut kuni kahvatukollast või kahvatupruuni süstelahust. Üks pakend sisaldab 4, 8 või 24 pen-süstlit ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### Tootja

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**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

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

**7. Kasutusjuhend****Enebrel 25 mg süstelahus pen-süstlis**  
(etanertsept)

Ainult subkutaanseks süstimiseks

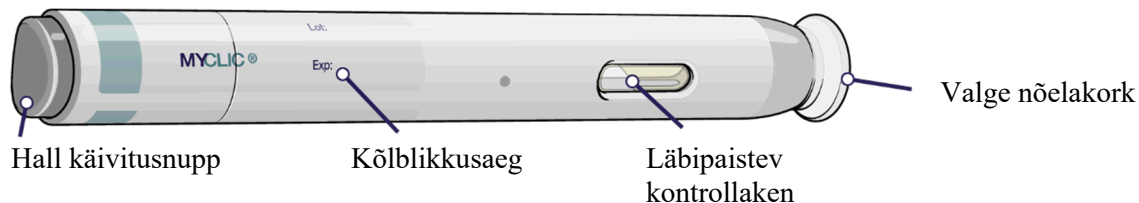
**Sissejuhatus**

- Järgmises juhendis selgitatakse, kuidas kasutada pen-süstlit MYCLIC Enbreli süstimiseks.
- Lugege juhend tähelepanelikult läbi ja järgige seda etapphaaval.

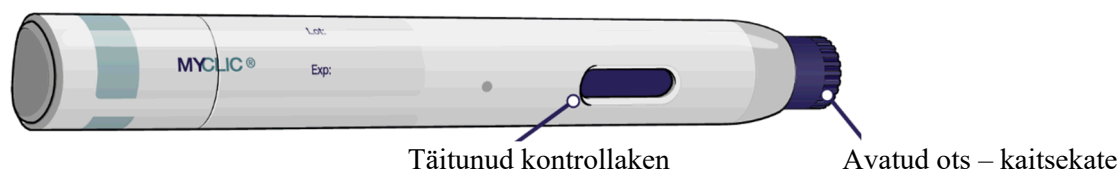
- Tervishoiutöötaja juhendab teid, kuidas Enbrelit süstida. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas pen-süstlit MYCLIC õigesti kasutada.
- Kui teil on süstimise kohta küsimusi, pidage nõu tervishoiutöötajaga.

## Pen-süstel MYCLIC

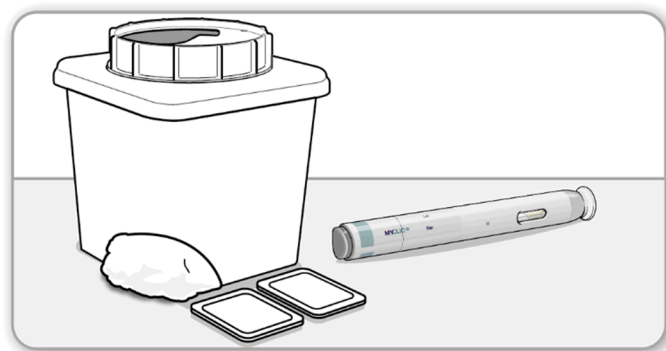
### Enne süstimist



### Pärast süstimist

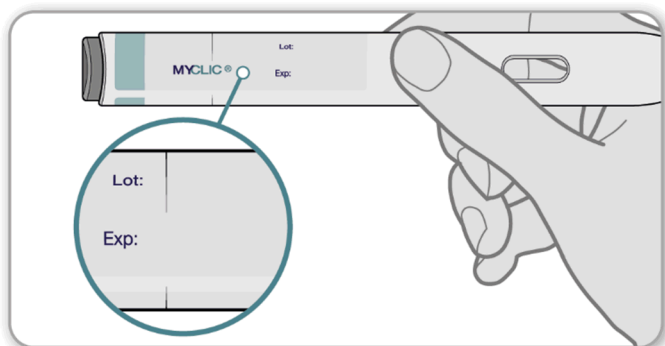


### 1. etapp. Ettevalmistus Enbrelit süstimiseks



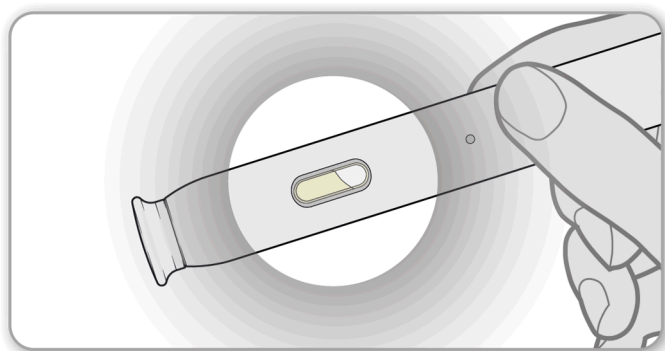
- **Koguge kokku** süstimiseks vajalikud esemed ja asetage need puhtale hästivalgustatud tasasele tööpinnale.
  - Üks pen-süstel MYCLIC
  - Üks alkoholiga immutatud lapp
  - Teravate jäätmete anum (ei kuulu komplekti)
  - Puhtad vatitupsud või marlipadjad (ei kuulu komplekti)
- **Ärge** loksutage pen-süstlit.
- **Ärge** eemaldage valget korki enne, kui vastav juhis on antud.
- Mugavamaks süstimiseks hoidke pen-süstlit ilma valget korki eemaldamata ligikaudu 15...30 minutit toatemperatuuril.
- **Ärge** kasutage pen-süstli soojendamiseks ühtki teist viisi.

## 2. etapp. Sildilt kõlblikkusaja ja annuse kontrollimine



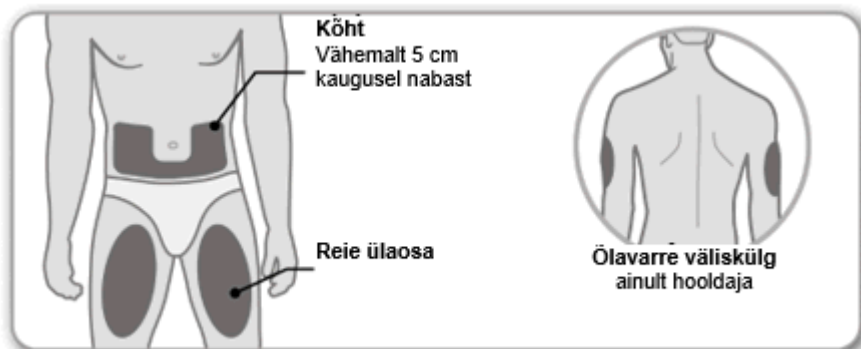
- **Kontrollige** pen-süstli sildilt kõlblikkusaega (kuu.aasta).
- **Veenduge**, et pen-süstli sildile oleks märgitud annuse õige tugevus.
- Kui pen-süstli kõlblikkusaeg on möödunud või tegemist ei ole õige annusega pen-süstliga, **ei tohi** seda kasutada ja tuleb pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole.

## 3. etapp. Ravimi kontrollimine



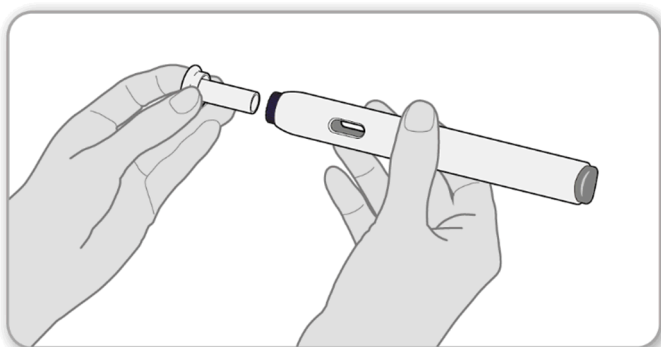
- **Kontrollige** läbi lähivaatava kontrollakna pen-süstlis olevat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile.
- Lahust **ei tohi** kasutada, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, pöörduge abi saamiseks tervishoiutöötaja poole.
- **Märkus.** Võite aknas näha õhumulli. See on normaalne.

#### 4. etapp. Süstekoha valik ja puhastamine



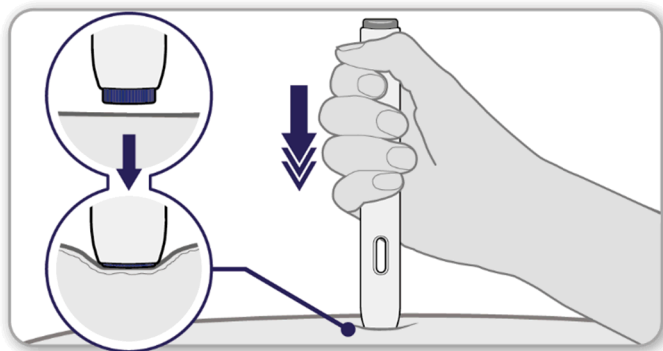
- **Valige** süstekoht reie esikülje ülemises keskosas või kõhupiirkonna keskosas 5 cm kaugusel nabast. Hooldaja võib süstida ka õlavarre välisküljele.
- **Uus** süstekoht peab asuma eelmisest süstekohast vähemalt 3 cm kaugusel. **Ärge** süstige piirkondadesse, kus nahk on hell, verevalumiga või kõvastunud. Vältige süstimist armide või venitusarmidega piirkondadesse. Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse või ketendavatesse naastudesse.
- **Puhastage** süstekoht seebi ja veega või alkoholiga immutatud lapiga, kui see on mugav.
- **Laske** süstekohal kuivada. **Ärge** puudutage puhastatud süstekohta ega kuivatage seda ventilaatoriga või peale puhudes.

#### 5. etapp. Nõelakorgi eemaldamine



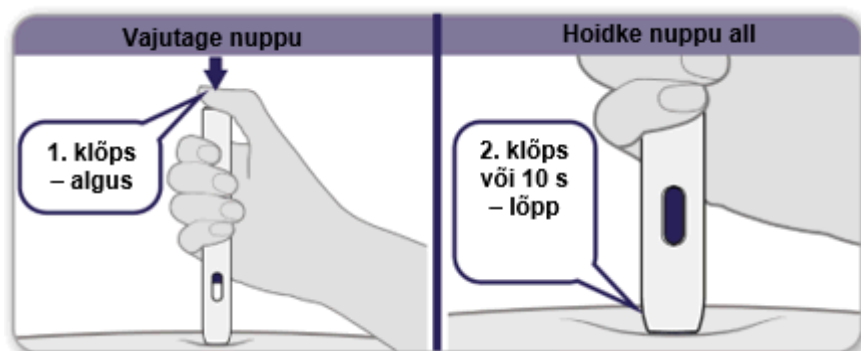
- Valge nõelakorgi **eemaldamiseks** tõmmake see otse süstlalt maha. Eemaldamisel **ärge** nõelakorki painutage.
- **Ärge** korki peale tagasi pange.
- Pärast nõelakorgi eemaldamist näete nõela lillat kaitsekattet, mis pen-süstli otsast veidi välja ulatub. **Ärge** vajutage kaitsekatte otsa sõrmede ega pöidlaga.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui olete selle ilma nõelakorgita maha pillanud.  
**Märkus.** Võite nõelaotsal vedelikutilka märgata. See on normaalne.

## 6. etapp. Pen-süstli vajutamine tugevasti vastu nahka



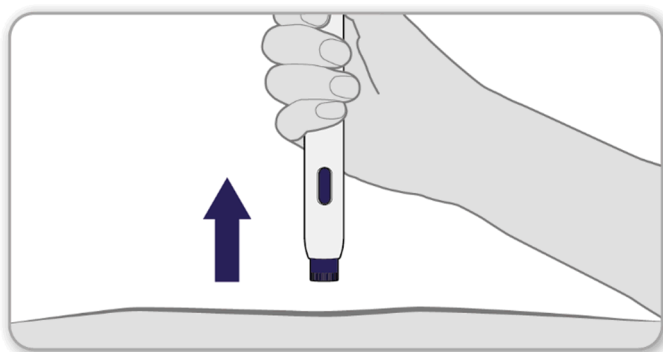
- Vajutage pen-süstli avatud ots 90-kraadise nurga all tugevasti vastu nahka, nii et nõela lilla kaitsekate on täielikult pen-süstlisse surutud.  
**Märkus.** Te saate halli nuppu vajutada alles siis, kui nõelakaitse on täielikult pen-süstlisse surutud.  
Enne süstimist naha volti võtmine või pinguldamine võib muuta süstekoha tugevamaks, mis teeb süstimisnupu allavajutamise lihtsamaks.

## 7. etapp. Süstimise alustamine



- **Vajutage** hall süstimisnupp kogu ulatuses alla ja kuulete **klõpsu**. Klõps tähendab, et süstimine on alanud.
- **Hoidke** pen-süstlit kindlalt naha vastas, kuni kuulete **teist klõpsu** või kuni esimesest klõpsust on möödunud 10 sekundit (olenevalt sellest, kumb toimub varem).  
**Märkus.** Kui teil ei õnnestu süstimist kirjeldatud viisil alustada, vajutage pen-süstel tugevamalt naha vastu ja vajutage uuesti halli nuppu.

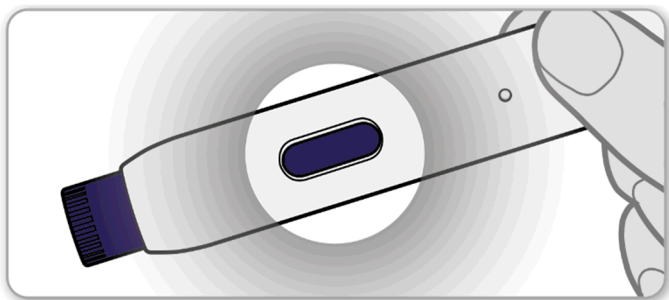
## 8. etapp. Nahalt eemaldamine



- Pen-süstli nahalt **eemaldamiseks** tõstke see süstekohalt otse üles.

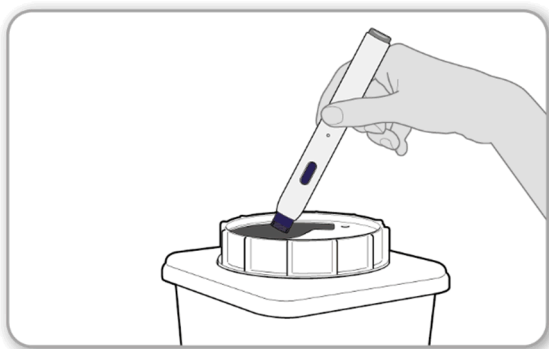
- Nõela lilla kaitsekate katab nõela automaatselt.

### 9. etapp. Kontrollakna kontrollimine



- **Kontrollige** pen-süstli kontrollakent. See peab olema üleni lilla.
- Kui aken ei ole lilla, ei pruugi te olla saanud täielikku annust. Abi saamiseks võtke ühendust tervishoiutöötajaga. **Ärge** proovige pen-süstlit uuesti kasutada. **Ärge** proovige kasutada teist pen-süstlit.
- Kui märkate süstekohal veretilka, suruge süstekohale 10 sekundiks vatitups või marlipadi. **Ärge** süstekohta hõõruge.  
**Märkus.** Süstimisnupp võib jääda sissevajutatud asendisse. See on normaalne.

### 10. etapp. Hävitamine



- Hävitage pen-süstel tervishoiutöötaja antud juhiste kohaselt. **Ärge** püüdke pen-süstlile korki uuesti peale panna.
- **Ärge** vajutage nõela kaitsekatte otsale. Küsimuste korral pidage nõu tervishoiutöötajaga.  
--Kasutusjuhendi lõpp--

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Enbrel 50 mg süstelahus pen-süstlis etanertsept

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, 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 Enbrel kasutamist
3. Kuidas Enbrel kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enbrel säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) saab Enbrel kasutada mõõduka või raske **reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, raske aksiaalse spondüloartriidi, sh anküloseeriva spondüliidi**, ja mõõduka või raske **psoriaasi** puhul – igal juhtumil tavaliselt siis, kui enamlevinud ravimeetodid ei ole piisavalt hästi toimunud või ei ole teie jaoks sobivad.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse Enbrel tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Enbrel võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga 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 nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrel määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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

### Enbrel'i ei tohi kasutada

- kui teie olete või 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 teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk tõsise sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrel'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või 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 teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima Enbrel'i ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või 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 Enbrel'i kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbrel'iga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Enbrel'iga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma 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:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi Enbrel'iga.
- **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'iga ravi lõpetamist.

- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvipõletik (optiline neuriiit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbreliga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbreliga kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbreliga saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm.  
Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem.  
Enbreliga kasutatavatel lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise riski.  
Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebatavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud.  
Mõnel Enbreliga kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhjustava inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** pen-süstli MYCLIC nõela kork on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kummi). Teatage oma arstile enne Enbreliga kasutamist, kui nõela korki käsitleb isik või kui Enbreliga manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbrelit ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma 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, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teie või lapse Enbreliga ravi ajaks diabeediravimite annust.

## Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimalusel peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Enbreliga kasutamist. Enbreliga kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Enbrelit ei tohi 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 võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbreliga koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

## Rasedus ja imetamine

Enbrelit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli

raseduse ajal saanud Enbrelit. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbrelit kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### **Enbrel sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Enbrelit kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. 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 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 Enbreli kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Enbrel ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

### **Manustamisviis ja -tee**

Enbreli süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

Enbreli võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

**Üksikasjalikud juhised Enbreli süstimise kohta on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”.** Enbreli lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbreli tuleb kasutada.

### **Kui te kasutate Enbreli rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete kasutanud rohkem Enbreli kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

### **Kui te unustate Enbreli süstida**

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **Kui te lõpetate Enbreli 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 Enbreli süstimine. Teatage kohe oma arstile 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 Enbreli 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage 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) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või

nägemisnärv või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 pen-süstlil MYCLIC pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.  
Hoida pen-süstlid karbis. Hoida valguse eest kaitstult.

Pärast pen-süstli võtmist külmkapist **oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni pen-süstlis sisalduv Enbrel lahust 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 külmkappi panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrelit külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrelit tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist eemaldamist).

Kontrollige läbi läbipaistva kontrollakna pen-süstlis olevat lahust. Lahust peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Lahust ei tohi kasutada, kui see on värvilt muutunud, 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 hävitada 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 pen-süstel MYCLIC sisaldab 50 mg etanertsepti.

Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvesinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel on saadaval süstelahusena pen-süstlis (MYCLIC) (süstelahus). Pen-süstel MYCLIC sisaldab läbipaistvat, värvitut kuni kahvatukollast või kahvatupruuni süstelahust. Üks pakend sisaldab 2, 4 või 12 pen-süstlit ja 2, 4 või 12 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### Tootja

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**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

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud**

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



## 7. Kasutusjuhend

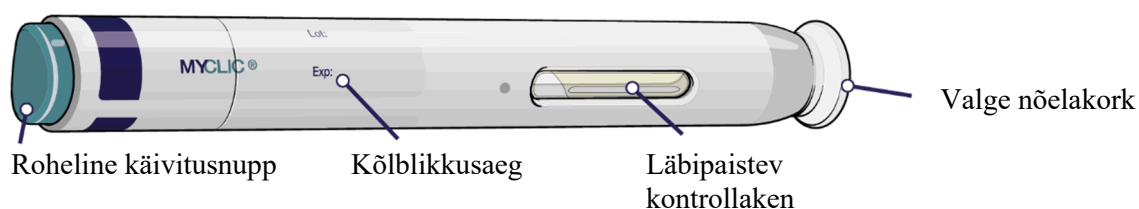
### Enbrel 50 mg süstelahus pen-süstlis (etanertsept) Ainult subkutaanseks süstimiseks

#### Sissejuhatus

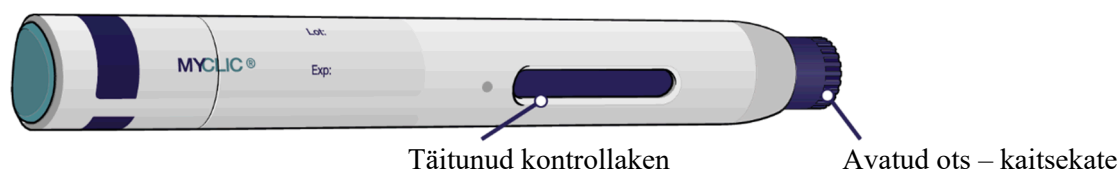
- Järgmises juhendis selgitatakse, kuidas kasutada pen-süstlit MYCLIC Enbrel'i süstimiseks.
- Lugege juhend tähelepanelikult läbi ja järgige seda etapphaaval.
- Tervishoiutöötaja juhendab teid, kuidas Enbrel'i süstida. Ärge püüdke ravimit süstida enne, kui olete kindel, et saate aru, kuidas pen-süstlit MYCLIC õigesti kasutada.
- Kui teil on süstimise kohta küsimusi, pidage nõu tervishoiutöötajaga.

#### Pen-süstel MYCLIC

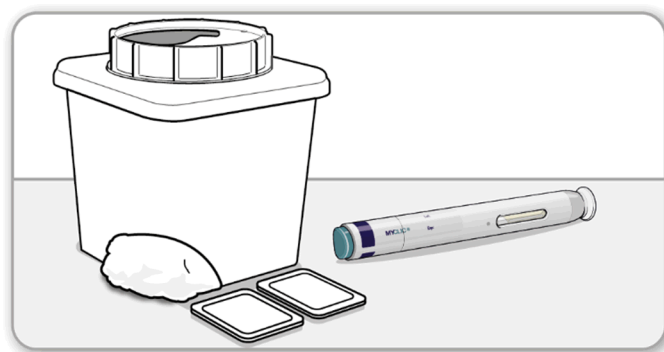
##### Enne süstimist



##### Pärast süstimist



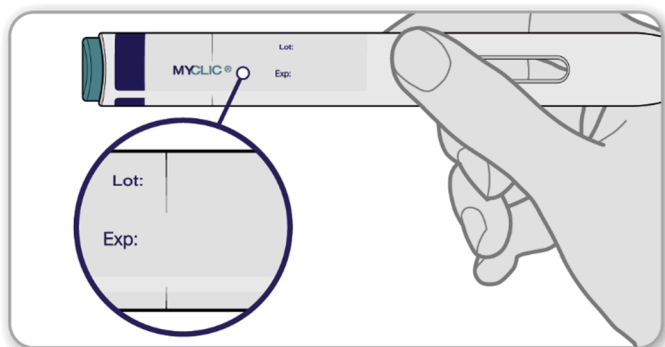
#### 1. etapp. Ettevalmistus Enbrel'i süstimiseks



- **Koguge kokku** süstimiseks vajalikud esemed ja asetage need puhtale hästivalgustatud tasasele tööpinnale.
  - Üks pen-süstel MYCLIC
  - Üks alkoholiga immutatud lapp
  - Teravate jäätmete anum (ei kuulu komplekti)
  - Puhtad vatitupsud või marlipadjad (ei kuulu komplekti)
- **Ärge** loksutage pen-süstlit.
- **Ärge** eemaldage valget korki enne, kui vastav juhis on antud.
- Mugavamaks süstimiseks hoidke pen-süstlit ilma valget korki eemaldamata ligikaudu 15...30 minutit toatemperatuuril.

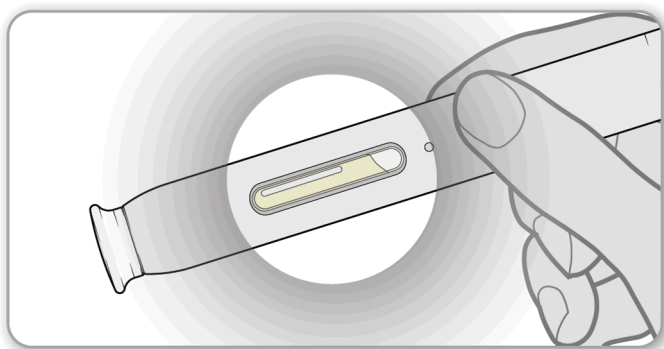
- **Ärge** kasutage pen-süstli soojendamiseks ühtki teist viisi.

## 2. etapp. Sildilt kõlblikkusaja ja annuse kontrollimine



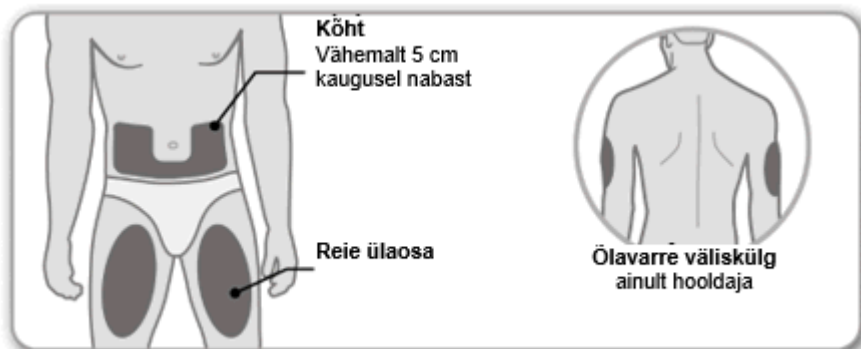
- **Kontrollige** pen-süstli sildilt kõlblikkusaega (kuu/aasta).
- **Veenduge**, et pen-süstli sildile oleks märgitud annuse õige tugevus.
- Kui pen-süstli kõlblikkusaeg on möödunud või tegemist ei ole õige annusega pen-süstliga, **ei tohi** seda kasutada ja tuleb pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole.

## 3. etapp. Ravimi kontrollimine



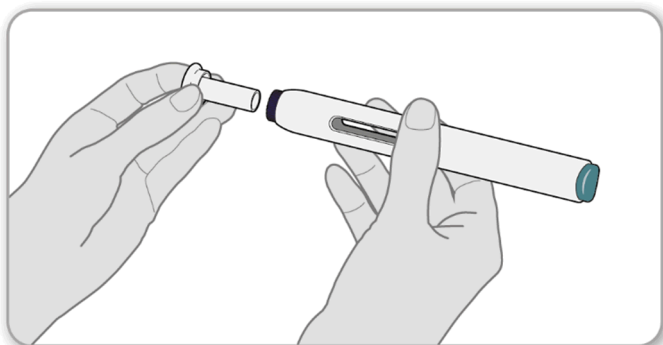
- **Kontrollige** läbi läbipaistva kontrollakna pen-süstlis olevat lahust. See peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile.
- Lahust **ei tohi** kasutada, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatud erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, pöörduge abi saamiseks tervishoiutöötaja poole.
- **Märkus.** Võite aknas näha õhumulli. See on normaalne.

#### 4. etapp. Süstekoha valik ja puhastamine



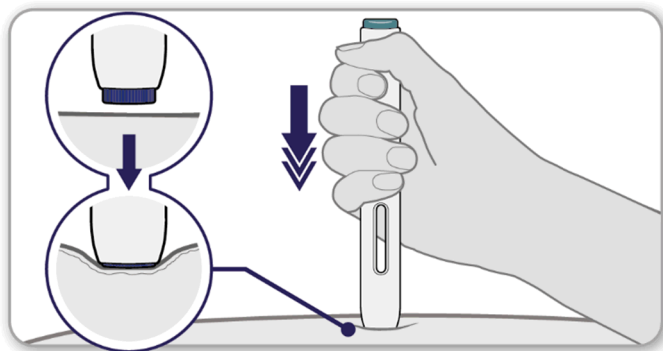
- **Valige** süstekoht reie esikülje ülemises keskosas või kõhupiirkonna keskosas 5 cm kaugusel nabast. Hooldaja võib süstida ka õlavarre välisküljele.
- **Uus** süstekoht peab asuma eelmisest süstekohast vähemalt 3 cm kaugusel. **Ärge** süstige piirkondadesse, kus nahk on hell, verevalumiga või kõvastunud. Vältige süstimist armide või venitusarmidega piirkondadesse. Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse või ketendavatesse naastudesse.
- **Puhastage** süstekoht seebi ja veega või alkoholiga immutatud lapiga, kui see on mugav.
- **Laske** süstekohal kuivada. **Ärge** puudutage puhastatud süstekohta ega kuivatage seda ventilaatoriga või peale puhudes.

#### 5. etapp. Nõelakorgi eemaldamine



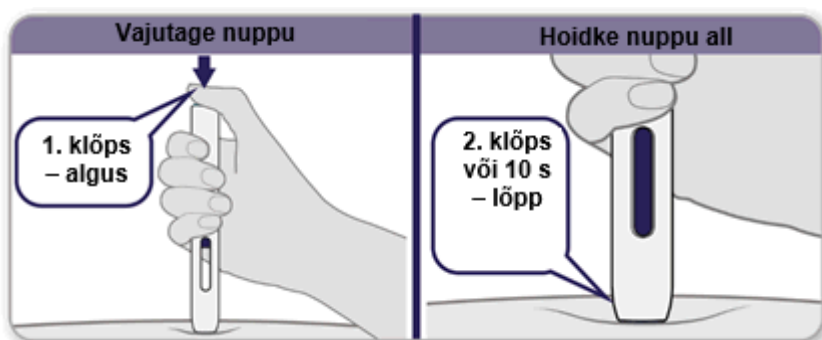
- Valge nõelakorgi **eemaldamiseks** tõmmake see otse süstlalt maha. Eemaldamisel **ärge** nõelakorki painutage.
- **Ärge** korki peale tagasi pange.
- Pärast nõelakorgi eemaldamist näete nõela lillat kaitsekattet, mis pen-süstli otsast veidi välja ulatub. **Ärge** vajutage kaitsekatte otsa sõrmede ega pöidlaga.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui olete selle ilma nõelakorgita maha pillanud.  
**Märkus.** Võite nõelaotsal vedelikutilka märgata. See on normaalne.

## 6. etapp. Pen-süstli vajutamine tugevasti vastu nahka



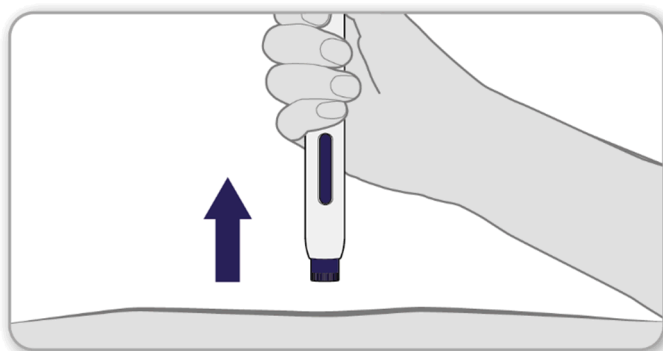
- Vajutage pen-süstli avatud ots 90-kraadise nurga all tugevasti vastu nahka, nii et nõela lilla kaitsekate on täielikult pen-süstlisse surutud.  
**Märkus.** Te saate rohelist nuppu vajutada alles siis, kui nõelakaitse on täielikult pen-süstlisse surutud.  
Enne süstimist naha volti võtmine või pinguldamine võib muuta süstekoha tugevamaks, mis teeb süstimisnupu allavajutamise lihtsamaks.

## 7. etapp. Süstimise alustamine



- **Vajutage** roheline süstimisnupp kogu ulatuses alla ja kuulete **klõpsu**. Klõps tähendab, et süstimine on alanud.
- **Hoidke** pen-süstlit kindlalt naha vastas, kuni kuulete **teist klõpsu** või kuni esimesest klõpsust on möödunud 10 sekundit (olenevalt sellest, kumb toimub varem).  
**Märkus.** Kui teil ei õnnestu süstimist kirjeldatud viisil alustada, vajutage pen-süstel tugevamalt naha vastu ja vajutage uuesti rohelist nuppu.

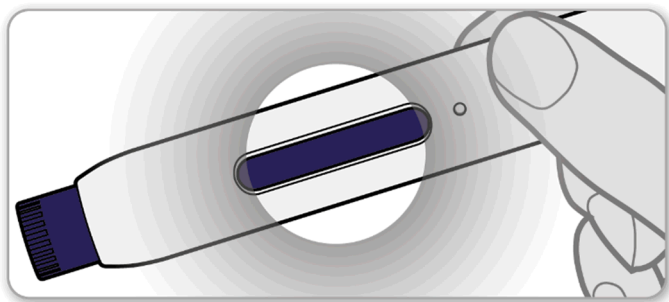
## 8. etapp. Nahalt eemaldamine



- Pen-süstli nahalt **eemaldamiseks** tõstke see süstekohalt otse üles.

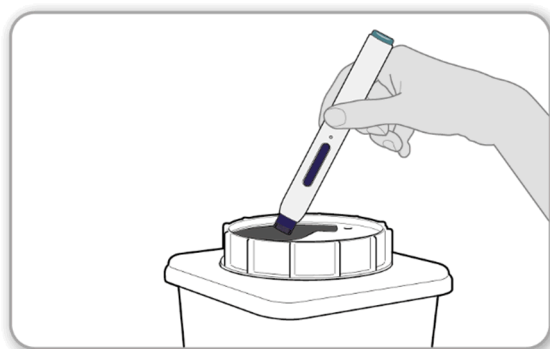
- Nõela lilla kaitsekate katab nõela automaatselt.

### 9. etapp. Kontrollakna kontrollimine



- **Kontrollige** pen-süstli kontrollakent. See peab olema üleni lilla.
- Kui aken ei ole lilla, ei pruugi te olla saanud täielikku annust. Abi saamiseks võtke ühendust tervishoiutöötajaga. **Ärge** proovige pen-süstlit uuesti kasutada. **Ärge** proovige kasutada teist pen-süstlit.
- Kui märkate süstekohal veretilka, suruge süstekohale 10 sekundiks vatitups või marlipadi. **Ärge** süstekohta hõõruge.  
**Märkus.** Süstimisnupp võib jääda sissevajutatud asendisse. See on normaalne.

### 10. etapp. Hävitamine



- Hävitage pen-süstel tervishoiutöötaja antud juhiste kohaselt. **Ärge** püüdke pen-süstlile korki uuesti peale panna.
- **Ärge** vajutage nõela kaitsekatte otsale. Küsimuste korral pidage nõu tervishoiutöötajaga.  
--Kasutusjuhendi lõpp--

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Enbrel 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulber ja lahusti etanertsept

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, 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. Kasutusjuhend

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. Enbrel vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Enbrelit määratakse järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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

### Enbrel'i ei tohi kasutada

- 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 sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbrel'i kasutamist 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.
- **Lateks:** süstla kummist ots on valmistatud lateksist (kuiv naturaalne kummi). Enne Enbrel'i kasutamist võtke ühendust oma arstiga, kui Enbrel'i süstalt võivad käsitseda isikud või kui Enbrel'i võidakse manustada isikutele, kellel on või võib olla ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima Enbrel'i ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui 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 Enbrel'iga ravi alustamist last tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinialüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma arstile, kui lapsel on või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema 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:** teatage oma arstile, kui lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada 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'iga ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neurii) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbrel'iga ravi on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrel'i kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbrel'i manustamist lapsele, kui lapsel on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm.

Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem.

Enbreli kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suurenda lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk.

Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbreli või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebatavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud.

Mõnel Enbreli kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.

- **Tuulerõuged:** kui laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbreli ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma 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, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, 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.

Enbreli ei tohi 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 laps kasutab, on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatasepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie laps ei tohi kasutada Enbreli koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

### Rasedus ja imetamine

Enbreli võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbreli, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud Enbreli. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbreli kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

### 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 selgitanud. 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, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.

#### Manustamisviis ja -tee

Enbrelit süstitakse naha alla (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 lõigus 7 „Kasutusjuhend”.** 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), teatage 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, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärasel päeval. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage lapsele kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

#### 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. Teatage kohe oma arstile 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, öine 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 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate lapsel neid nähte, teatage 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) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.

- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärvi või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krampihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakooremiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Enne Enbreli lahuse valmistamist võib seda ühekordse neljanädalase perioodi vältel hoida külmkapist väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25°C; pärast seda ei tohi Enbreli uuesti külmkappi panna. Kui Enbreli ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapis väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrel külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrel tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist eemaldamist). Uus kõlblikkusaeg ei tohi olla hilisem kui välispakendile märgitud kõlblikkusaeg.

Pärast Enbreli 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 täheldate, et lahus ei ole selge või sisaldab osiseid. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun, ilma tükkide, helveste või osisteta.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Enbrel sisaldab**

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Enbreli üks 10 mg lastel kasutatava süstelahuse pulbri ja lahusti viaal sisaldab 10 mg etanertsepti. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab 10 mg/ml etanertsepti.

Teised koostisosad 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 süstlit süsteveega, 4 süstlanõela, 4 viaaliadapterit ja 8 alkoholiga immutatud lappi.

### **Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### **Tootja**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**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

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**  
Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

## Infoleht on viimati uuendatud

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

## 7. Kasutusjuhend

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 samm-sammult. Õige süstimistehnika ja lapsele manustatava annuse osas juhendab teid esmalt lastearst või meditsiiniõde. 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.

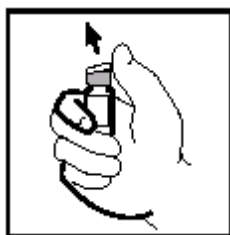
### b. Ettevalmistus süstimiseks

- 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. Mingit muud süstalt ei tohi kasutada.
  - 1 Enbreli viaal*
  - 1 süstel, 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

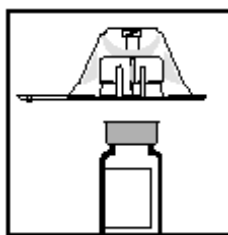
- Eemaldage aluselt esemed.
- Eemaldage Enbreli viaalilt plastikkate (vt joonis 1). Viaalil olevat halli korki ega alumiiniumrõngast **EI TOHI** eemaldada.

Joonis 1

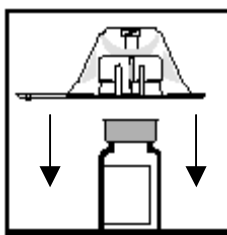


- Puhastage Enbrel'i viaalil olev hall kork uue alkoholiga immutatud lapiga. Pärast puhastamist ärge korki enam kätega või ükskõik mis esemetega puudutage.
- Asetage viaal püstiselt puhtale, tasasele pinnale.
- Eemaldage viaaliadapterilt paberist ümbris.
- Plastikümbrises viaaliadapter asetage Enbrel'i 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.

Joonis 2

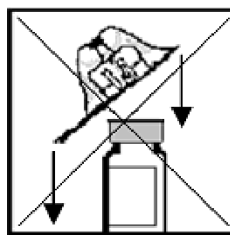


Joonis 3



ÕIGE

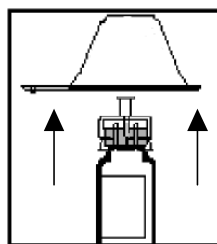
Joonis 4



VALE

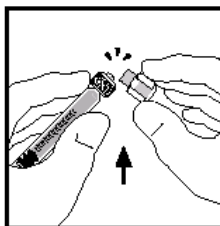
- Hoides viaali ühe käega, eemaldage teisega viaaliadapteri plastikpakend (vt joonis 5).

Joonis 5



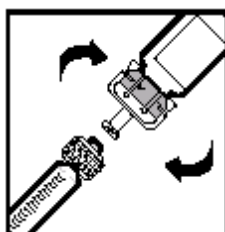
- Eemaldage süstla otsikult puudutamist kaitsev kate, murdes ära valge katte piki perforatsiooni. Selleks hoidke kinni valge katte kaelusest, haarates teise käega valge katte otsast. Painutage seda alla ja üles kuni murdumiseni (vt joonis 6). **Ärge eemaldage valget kaelust, mis jääb süstlale.**

Joonis 6



- Kui perforatsioon otsiku ja kaeluse vahel on juba katki, ei tohi süstalt kasutada. 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).

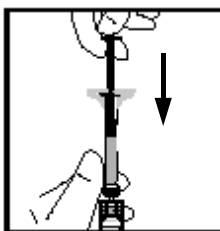
Joonis 7



#### 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.

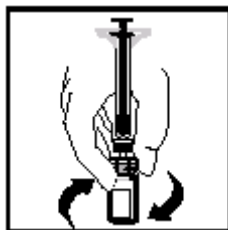
Joonis 8



- 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 kuni kahvatukollane või kahvatupruun, 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 ettevalmistamisega.



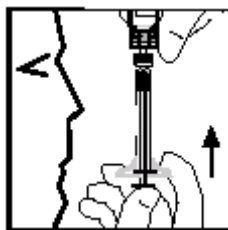
Joonis 9



**e. Enbreli lahuse väljatõmbamine viaalist**

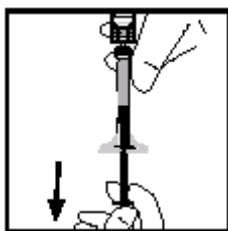
- Lastearst ja õde peavad teid informeerima, milline on õige kogus lahust, mis tuleb viaalist välja tõmmata. Kui arst ei ole teile juhendeid andnud, palun kontakteeruge arstiga.
- Süstal ikka veel viaali ja viaaliadapteri küljes, hoidke viaali alaspidi silmade kõrgusel. Suruge süstlakolb kogu ulatuses süstlasse (vt joonis 10).

Joonis 10



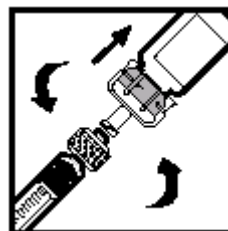
- Vedeliku tõmbamiseks süstlasse tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (vt joonis 11). Välja tuleb tõmmata ainult teatud osa vedelikust, vastavalt arsti ettekirjutusele. Kui te olete tõmmanud kogu Enbreli viaalist süstlasse, võib tekkida süstlasse õhumulle. Ärge selle pärast muretsege, kuna eemaldate need hiljem.

Joonis 11



- Hoides viaali tagurpidi, keerake vastupäeva süstal viaaliadapteri küljest lahti (vt joonis 12).

Joonis 12

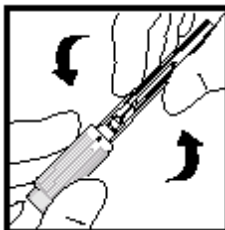


- Asetage täidetud süstal puhtale ja tasasele alusele. Veenduge, et selle ots ei puuduta midagi. Olge ettevaatlik, et ei vajutaks kolvile.

**f. Nõela asetamine süstlasse**

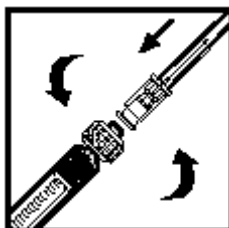
- Nõel asub steriilsuse eesmärgil plastikkonteineris.
- Plastikkonteineri avamiseks hoidke lühemat ja laiemat otsa ühes käes. Teise käega võtke kinni konteineri pikemast otsast.
- Tihendi murdmiseks painutage pikemat otsa üles-alla, kuni see murdub (vt joonis 13).

Joonis 13



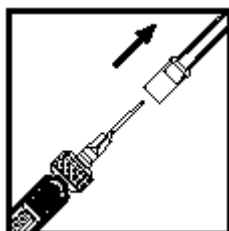
- Kui pikemal otsal on kate murtud, eemaldage lühem ja laiem ots plastikkonteinerist.
- Nõel peab jääma pakendi pikemasse otsa.
- Hoides nõela ja konteinerit ühes käes, võtke teise käega süstal ja asetage süstla otsik nõela avasse.
- Kinnitage süstal nõela külge, keerates seda kellaosuti liikumise suunas, 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 väljunud (vt joonis 16).

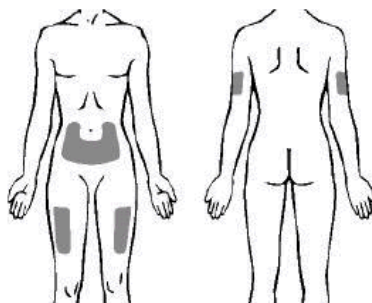
Joonis 16



**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

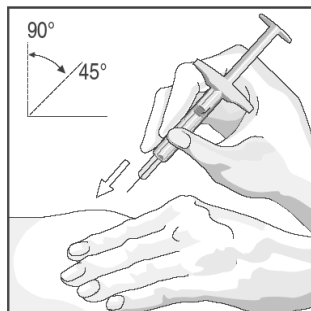


- Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida **EI TOHI** piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud (Kasulik oleks teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
- Kui teie lapsel on psoriaas, püüdke mitte süstida otse nahapinnast kõrgemasse, paksenenud, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustused).

**h. Süstekoha ettevalmistamine ja Enbrel'i lahuse süstimine**

- Puhastage uue 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 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, meditsiiniõe või apteekri juhistele.

**Kui teil tekib veel küsimusi, pidage nõu Enbrel'i ravi kogemustega arsti, meditsiiniõe või apteekriga.**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Enbrel 25 mg süstelahus annusti kolbampullis etanertsept

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet, 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 6 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 (vt kasutusjuhend)

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu 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 enamlevinud 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. Enbrel võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga 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 nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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 Enbreli kasutamist

### Enbreli ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbreli mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbreli 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 sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbreli kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbreli 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 eriti hoolikalt jälgima Enbreliga ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või 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 Enbreli kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Enbreliga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreli kasutamise.
- **C-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreliga ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbreliga ravi on sellisel juhul sobiv.

- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbrelit kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbrelit saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbrelit kasutataval lastel ja täiskasvanutel võib suureneeda lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud Enbrelit või muud Enbreliga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebataavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbrelit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** nõelakate on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kummi). Teatage oma arstile enne Enbrelit kasutamist, kui nõelakatet 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. Teatage oma 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, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbreliga 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 lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Enbrelit ei tohi 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 võtate/võtatab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta 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 võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbrelit, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud Enbrelit. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbrel kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### **Enbrel sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Enbrelit kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Enbrel toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annusti kolbampull on saadaval tugevusega 25 mg ja 50 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 Enbrel 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, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.



Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

### **Manustamisviis ja -tee**

Enbrelit süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

Enbrelit võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

**Üksikasjalikud juhised Enbrelit süstimise kohta on toodud „Kasutusjuhendis“.** 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), teatage 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, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **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. Teatage kohe oma arstile 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 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage 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). (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või

nägemisnärv või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krampihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast annusti kolbampulli võtmist külmkapist oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni annusti kolbampullis sisalduv Enbrel lahustub toatemperatuuril. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovatakse see kohe ära kasutada.

Annusti kolbampulle võib säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) ühekordse 4-nädalase perioodi vältel, valguse eest kaitstult; pärast seda ei tohi neid uuesti külmkappi panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrel külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrel tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist eemaldamist).

Kontrollige läbi kontrollakna annusti kolbampullis olevat lahust. Lahus peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Lahust ei tohi kasutada, 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.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Enbrel sisaldab

#### Enbrel 25 mg süstelahus annusti kolbampullis

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Iga annusti kolbampull sisaldab 0,5 ml lahust, milles on 25 mg etanertsepti.

Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinvessinikloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel on saadaval süstelahusena kasutusvalmis annusti kolbampullis. Annusti kolbampulli tuleb kasutada SMARTCLIC süstlaga. Süstal on saadaval eraldi. Lahus on selge kuni sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.

#### Enbrel 25 mg süstelahus annusti kolbampullis

Karbis on 4, 8 või 24 annusti kolbampulli ja 8, 16 või 48 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

#### **Tootja**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti*, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

**Kasutusjuhend**  
**Enbrel**  
(etanertsept)  
25 mg / 0,5 ml  
Ainult subkutaaneks süstimiseks

**Oluline teave**

- Hoidke kasutusjuhend alles; selles kirjeldatakse süste ettevalmistamist ja süstimist etapphaaval.
- Kasutage Enbrelit alles pärast kasutusjuhendi läbilugemist ja sellest aru saamist.
- Kasutage Enbrelit alles pärast seda, kui tervishoiutöötaja on õpetanud teid seda kasutama.
- Annusti kolbampull sisaldab Enbrelit ühte annust ja seda tohib kasutada ainult koos SMARTCLIC süstlaga.
- Kasutusjuhendis nimetatakse annusti kolbampulli kolbampulliks ja SMARTCLIC süstalt süstlaks.
- Süstla esmakordsel kasutamisel veenduge, et järgiksite süstla kasutusjuhendis olevaid ettevalmistamise juhiseid. Ettevalmistamata süstalt ei saa kasutada.
- **Ärge** proovige kasutada kolbampulle mõne muu süstlaga.
- **Ärge** andke oma kolbampulle ega süstalt kellelegi teisele kasutamiseks.
- **Ärge** loksutage kolbampulle ega kolbampulli sisaldavat süstalt.
- **Ärge** kasutage kolbampulli uuesti, kui nõela kork on eemaldatud.
- Vältige vedeliku sattumist kolbampullidele või süstlale. Ärge kunagi loputage kolbampulle või süstalt ega kastke neid vette.
- Teave menüüde avamise, proovikolbampulli kasutamise, üksikasjalike kasutusjuhiste ja tõrkeotsingu kohta vt süstla kasutusjuhend.

**Säilitamine**

- Hoidke kolbampulle külmkapis temperatuuril 2°C...8°C. Kolbampullidel **ei tohi** lasta külmuda. Kolbampulle **ei tohi** hoida süstlas.
- Hoidke kolbampulle kuni kasutamiseni originaalkarbis, otsese päikesevalguse eest kaitstult.
- Kolbampulle tohib hoida toatemperatuuril kuni 25°C kuni 4 nädalat. Kui need on soojenenud toatemperatuurini, **ei tohi** neid külmkappi tagasi panna.
- Hoidke kolbampullid ja süstal laste ning noorukite eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Juhised süstla hoidmiseks ja puhastamiseks vt süstla kasutusjuhend.

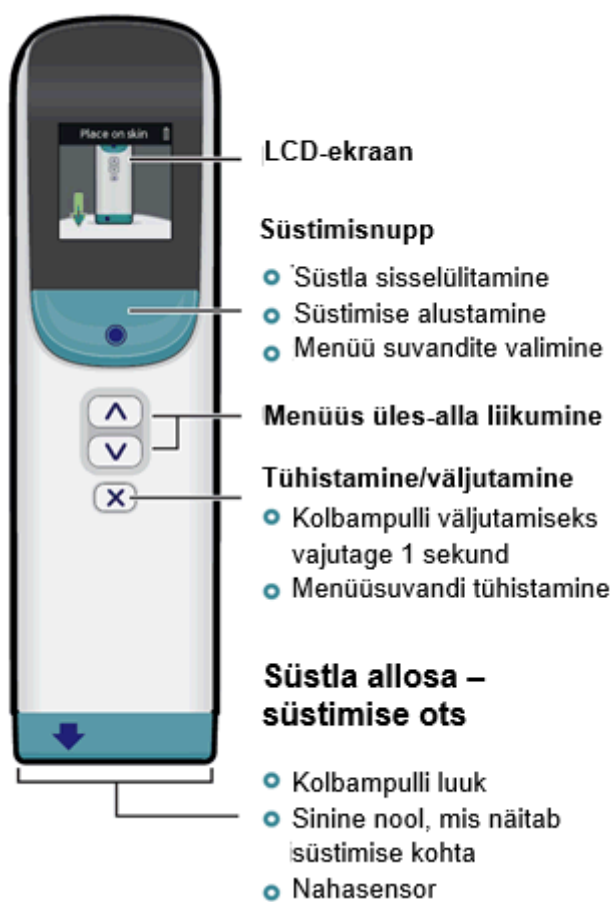
**Vajalikud tarvikud**

- **Asetage** puhtale tasasele pinnale järgmised tarvikud:
  - o Enbrelit karp kolbampullidega
  - o SMARTCLIC süstal
  - o alkoholiga immutatud lapid
  - o puhtad vatitupsud või marlipadjad (ei kuulu komplekti)
  - o sobiv teravate jäätmete anum (ei kuulu komplekti)
- **Ärge** kasutage, kui karp kukub maha või on kahjustatud.  
**Märkus.** Kui teil mõni vajaminev tarvik puudub, pidage nõu tervishoiutöötajaga.

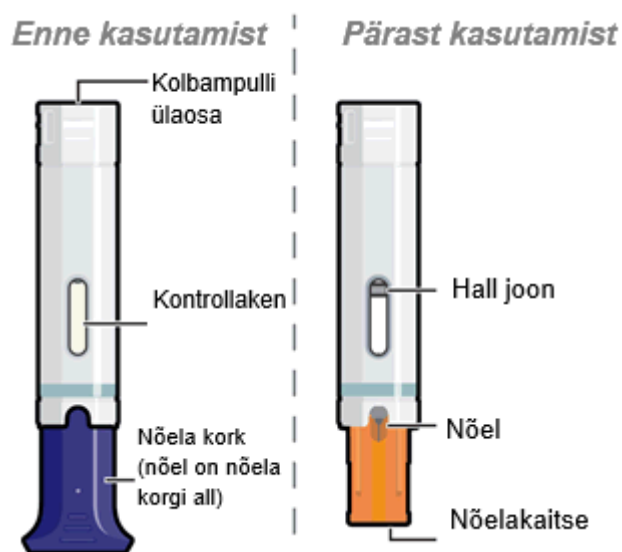
## Süstal

Lisateave vt kasutusjuhend.

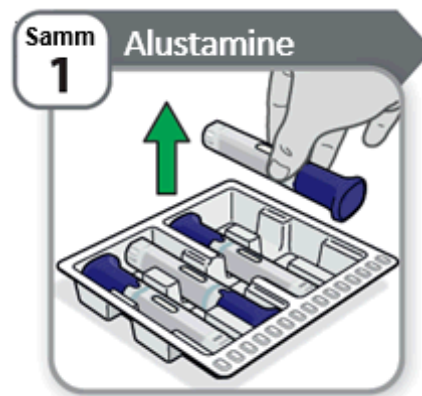
### Süstla ülaosa



### Kolbampull



## Ettevalmistamine



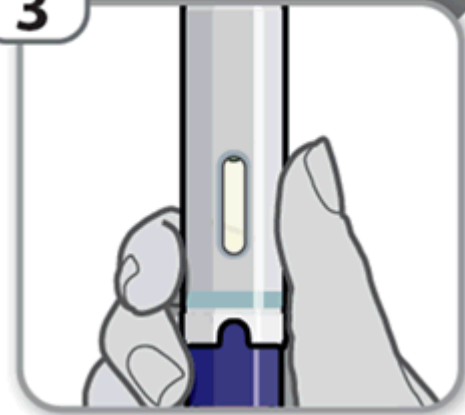
- **Võtke** karbis olevalt aluselt 1 kolbampull.
  - **Pange** karp ja alus koos kasutamata kolbampullidega külmkappi tagasi.
  - **Peske** ja kuivatage käed.
  - Mugavamaks süstimiseks hoidke kolbampulli ligikaudu **15...30 minutit** toatemperatuuril, otsese päikesevalguse eest kaitstult.
- Ärge** kasutage kolbampulli soojendamiseks ühtki teist viisi.



- **Kontrollige** sildile trükitud kõlblikkusaega ja ravimi annust. **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud või see ei ole teile määratud annus.
- **Kontrollige** kolbampulli ning **ärge kasutage**, kui:
  - o see on maha kukkunud, isegi kui kahjustusi ei ole näha
  - o see on kahjustatud
  - o nõela kork on lahti
  - o see on külmunud või olnud kuumas
  - o see on olnud toatemperatuuril üle 4 nädala
  - o see on pärast toatemperatuuri saavutamist pandud tagasi külmkappi
- **Ärge** eemaldage nõela korki enne vastava juhise kuvamist.

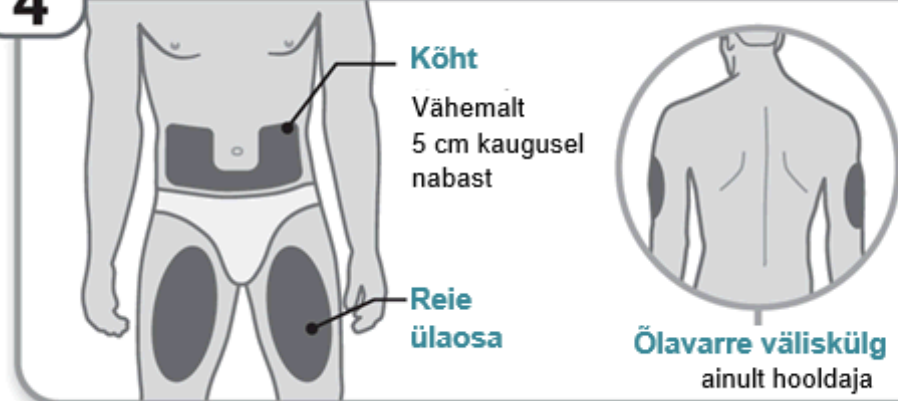


### Samm 3 Ravimi kontrollimine



- **Kontrollige** ravimit kontrollaknast: see peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on normaalne.
  - **Ärge** kasutage ravimit, kui see on värvi muutnud, hägune või esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi.
  - **Ärge** loksutage kolbampulli.
- Märkus.** Kui teil on ravimi kohta küsimusi, võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

### Samm 4 Süstekoha valimine ja puhastamine

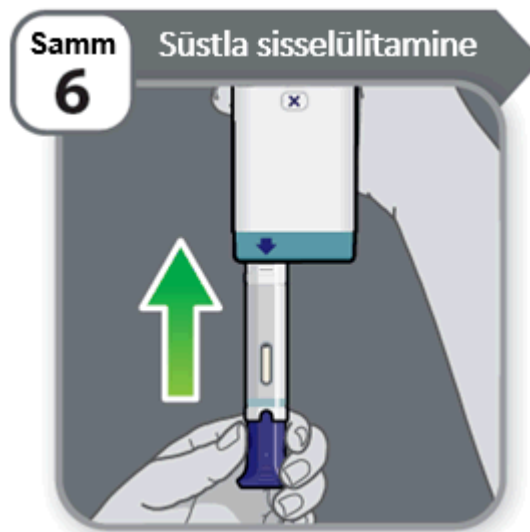


- Süstimiseks **valige alati** koht kõhul, reie ülaosas või õlavarre välisküljel (ainult hooldaja).
  - Süstimiseks **valige** koht, mis on viimasest süstekohast vähemalt 3 cm ja nabast vähemalt 5 cm kaugusel.
  - **Ärge** süstige luistesse kohtadesse ega piirkondadesse, kus nahk on katki, verevalumiga, punetav, hell või kõvastunud. Vältige süstimist armide või venitusarmidega piirkondadesse.
  - **Ärge** süstige läbi riiete.
- Märkus.** Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse või ketendavatesse naastudesse ega kahjustatud nahaga piirkondadesse.
- **Puhastage** süstekoht komplekti kuuluva alkoholiga immutatud lapiga ja **laske kuivada**.

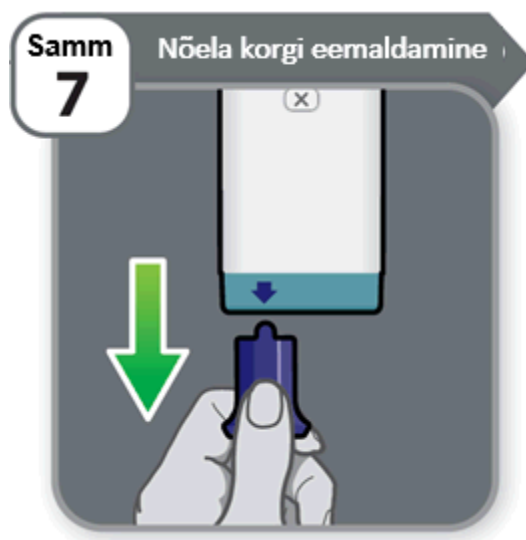


- **Puhastage** süstla süstimisots komplekti kuuluva uue alkoholiga immutatud lapiga.
- Enne süstimist **laske** süstimisotsal kuivada.

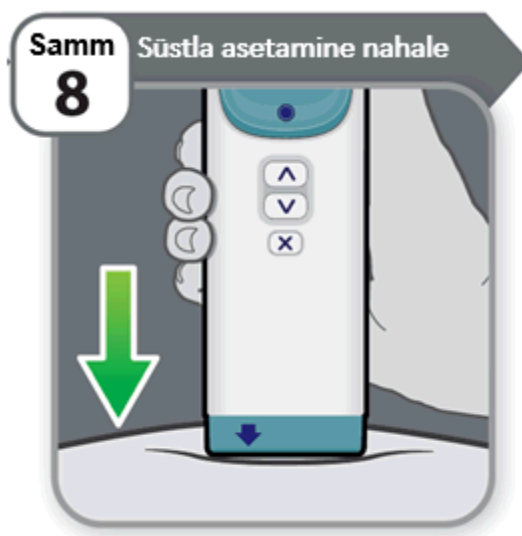
## Süstimine



- **Suruge** kolbampull tugevasti **otse** (ilma pööramata) läbi kolbampulli luugi, kuni seda ei saa enam edasi lükata. Kui kolbampull on õigesti sisestatud, lülitub süstal sisse.
- **Kontrollige**, et ekraanile oleks kuvatud 25 mg ja kõlblikkusaeg ei oleks möödas.  
**Märkus.** Kui süstalt 90 sekundi jooksul ei kasutata, lülitub see välja. Süstla uuesti sisse lülitamiseks vajutage süstimisnuppu ja hoidke seda all.



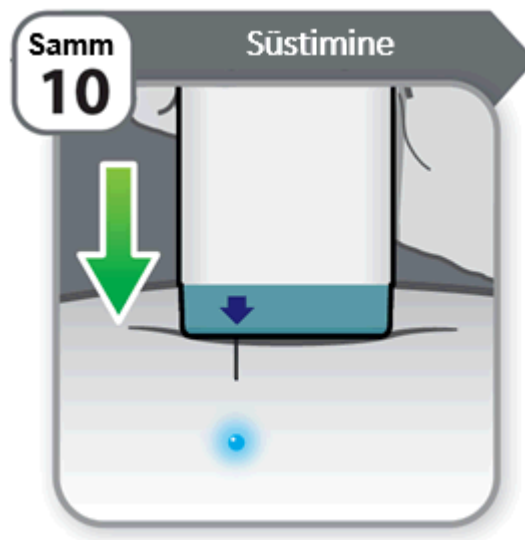
- Nõela korki **eemaldamiseks** tõmmake seda tugevalt alla.
- **Visake** nõela kork sobivasse teravate jäätmete anumasse.
- Pärast nõela korki eemaldamist **tehke süst** niipea kui võimalik.
- **Ärge** pange nõela korki tagasi.  
**Ettevaatust!** Nõelatorke vältimiseks **ärge** pistke oma sõrmi pärast nõela korki eemaldamist süstlasse.  
**Märkus.** Süstimise lõpetamiseks ja kolbampulli väljutamiseks vajutage tühistamise/väljutamise nuppu **x** 1 sekundi jooksul.



- **Asetage** süstal nahale, nii et **sinine nool** oleks suunatud 90-kraadise nurga all süstekohale.
- **Veenduge**, et näeksite süstla ekraani.
- **Ärge** pitsitage nahka süstekoha ümber.  
**Ettevaatust!** Kui süstal ja selles olev kolbampull kukuvad maha, väljutage kolbampull süstlast ja visake ära.  
 Lisateave vt süstla kasutusjuhendi lõigus „Tõrkeotsing“.



- Kui ekraanile kuvatakse juhised, **vajutage** süstimise alustamiseks süstimisnuppu **ja hoidke seda all**.  
**Märkus.** Kui süsti tegemine on alanud, võite süstimisnupu vabastada.



- **Hoidke** süstalt naha vastas ja oodake, kuni ravimit süstitakse.
  - **Vaadake** süstla ekraani.
  - **Ärge** liigutage, kallutage ega eemaldage süstalt nahalt enne, kui ekraanile kuvatakse vastavad juhised.
- Märkus.** Kui eemaldate süstla enne juhiste kuvamist, **ärge** asetage seda tagasi süstekohta ega süstige uut annust. Pöörduge nõu küsimiseks tervishoiutöötaja poole.



- **Eemaldage** süstal nahalt. Süstla ekraanile kuvatakse teade, et süste on tehtud.
- **Oodake.** Kolbampull väljutatakse osaliselt süstla allosast. Selleks võib kuluda ligikaudu 10 sekundit.  
Ärge sellel ajal süstla allosa millegagi katke.  
Ärge pistke sõrmi sellel ajal süstlasse, sest nõel on katmata.
- Kui märkate veretilku, suruge verejooksu peatamiseks süstekohale vatitups või marlilapp. **Ärge** hõõruge.



- Pärast kolbampulli osalist väljutamist süstla allosast **tõmmake** see otse välja.
- **Kontrollige**, kas kolbampull on ravimist tühi. Kontrollaknas peab olema näha hall joon. Kui seda ei ole näha, ei manustanud te võib-olla kogu annust. Pöörduge nõu küsimiseks tervishoiutöötaja poole.
- **Ärge** kasutage sama kolbampulli uuesti ega sisestage seda uuesti süstlasse.
- **Visake** kasutatud kolbampull kohe tervishoiutöötaja või apteekri juhiste ja kohalike tervisekaitse- ning ohutusnõuete kohaselt sobivasse teravate jäätmete anumasse.

--Kasutusjuhendi lõpp--

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Enbrel 50 mg süstelahus annusti kolbampullis etanertsept

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendi kaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet, 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 6 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 (vt kasutusjuhend)

#### 1. Mis ravim on Enbrel ja milleks seda kasutatakse

Enbrel on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu 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 enamlevinud 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. Enbrel võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga 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 nendes liigestes haiguse tulemusena tekkivaid struktuurseid kahjustusi.

Enbrelit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised 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
- raske 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 Enbreli kasutamist

### Enbreli ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on etanertsepti või Enbreli mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Enbreli 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 sepsise ehk nakkusveresuse tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb ükskõik mis liiki infektsioon. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enbreli kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** kui teil või lapsel tekivad allergilised reaktsioonid, näiteks pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või lööve, ärge Enbreli 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 eriti hoolikalt jälgima Enbreliga ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või 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 Enbreli kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Enbreliga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne Enbreliga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinanalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendi kaardile. Väga tähtis on teatada oma 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, teatage sellest kohe oma arstile.
- **B-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreli kasutamise.
- **C-hepatiit:** teatage oma 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 Enbreliga ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silmakahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärv põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas Enbreliga ravi on sellisel juhul sobiv.

- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on esinenud südame paispuudulikkus, sellisel juhul on vaja ettevaatust Enbreli kasutamisel.
- **Vähk:** teatage oma arstile enne Enbreli saamist, kui teil on või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Enbreli 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 vähkkasvajad, sealhulgas ebataavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Enbreli kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Lateks:** nõelakate on tehtud lateksist (kuiv naturaalne kummi). Teatage oma arstile enne Enbreli kasutamist, kui nõelakatet käsitseb isik või kui Enbreli manustatakse isikutele, kellel on teadaolev või arvatav ülitundlikkus (allergia) lateksi suhtes.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** Enbreli ei tohi kasutada alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** Enbreli ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos, teatage sellest oma arstile.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel Enbreliga 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.

Enbreli ei tohi 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 võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid (sealhulgas anakinrat, abatsepti või sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Teie või teie laps ei tohi kasutada Enbreli koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatsepti.

## Rasedus ja imetamine

Enbreli võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Enbreli, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Lisaks, ühe uuringu kohaselt esines sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud etanertsepti ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud Enbreli. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.



Kui soovite Enbreliga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Enbrel kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tõenäoliselt ei mõjuta Enbrel teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### **Enbrel sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Enbrelit kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. 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.

Annusti kolbampull on saadaval tugevusega 25 mg ja 50 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 Enbrel 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 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, võib arst lõpetada selle ravimi kasutamise.

Arst juhendab teid täpselt, kuidas valmistada ja mõõta sobivat annust.

### **Manustamisviis ja -tee**

Enbreli süstitakse naha alla (subkutaanne süstimine).

Enbreli võib kasutada kas koos toidu ja joogiga või ilma.

**Üksikasjalikud juhised Enbreli süstimise kohta on toodud „Kasutusjuhendis“.** Enbreli lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleks päevikusse kirja panna nädalapäevad, millal Enbreli tuleb kasutada.

### **Kui te kasutate Enbreli rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete kasutanud rohkem Enbreli kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

### **Kui te unustate Enbreli süstida**

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

### **Kui te lõpetate Enbreli 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 Enbreli süstimine. Teatage kohe oma arstile 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 Enbreli 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 lõppeda surmaga). Kui täheldate endal neid nähte, teatage sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud Enbreliga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse kaheksa kuni üheksa 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). (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon viimati kasutatud süstekohal) ja peavalu.
- **Sage** (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):  
Allergilised reaktsioonid; palavik; lööve; 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); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); 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); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks metotreksaatravi, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või veri väljaheites (sooleprobleemide tunnused).
- **Harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st):  
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raskekujuline paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja lüüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihaskõrge ja hulgiskleroosile või

nägemisnärv või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krampihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopsu, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks metotreksaatravi, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).

- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st): luuüdi võimetus toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel): merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom (harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena); põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

### Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

### Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida annusti kolbampull välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast annusti kolbampulli võtmist külmkapist oodake ligikaudu 15...30 minutit, kuni annusti kolbampullis sisalduv Enbrel lahustub toatemperatuuril. Ärge soojendage seda muul viisil. Seejärel soovatakse see kohe ära kasutada.

Annusti kolbampulle võib säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) ühekordse 4-nädalase perioodi vältel, valguse eest kaitstult; pärast seda ei tohi neid uuesti külmkappi panna. Kui Enbrelit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmkapist väljavõtmist, tuleb see ära visata. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Enbrel külmkapist välja võeti, ja kuupäev, mille järel Enbrel tuleb ära visata (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmkapist eemaldamist).

Kontrollige läbi kontrollakna annusti kolbampullis olevat lahust. Lahus peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on tavaline Enbrelile. Lahust ei tohi kasutada, 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.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Enbrel sisaldab

#### Enbrel 50 mg süstelahus annusti kolbampullis

Toimeaine Enbrelis on etanertsept. Iga annusti kolbampull sisaldab 1,0 ml lahust, milles on 50 mg etanertsepti.

Teised koostisosad on sahharoos, naatriumkloriid, L-arginiinv esiinikkloriid, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi.

### Kuidas Enbrel välja näeb ja pakendi sisu

Enbrel on saadaval süstelahusena kasutusvalmis annusti kolbampullis. Annusti kolbampulli tuleb kasutada SMARTCLIC süstlaga. Süstal on saadaval eraldi. Lahus on selge kuni sillerdav, värvitu kuni kahvatukollane või kahvatupruun.

#### Enbrel 50 mg süstelahus annusti kolbampullis

Karbis on 2, 4 või 12 annusti kolbampulli ja 4, 8 või 24 alkoholiga immutatud lappi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloo hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

#### **Tootja**

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12,  
2870 Puurs-Sint-Amans  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: (+351) 21 423 55 00

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

## Kasutusjuhend

### *Enbrel*

(etanertsept)

50 mg / 1 ml

Ainult subkutaaneks süstimiseks

## Oluline teave

- Hoidke kasutusjuhend alles; selles kirjeldatakse süste ettevalmistamist ja süstimist etapphaaval.
- Kasutage Enbrelit alles pärast kasutusjuhendi läbilugemist ja sellest aru saamist.
- Kasutage Enbrelit alles pärast seda, kui tervishoiutöötaja on õpetanud teid seda kasutama.
- Annusti kolbampull sisaldab Enbrelit ühte annust ja seda tohib kasutada ainult koos SMARTCLIC süstlaga.
- Kasutusjuhendis nimetatakse annusti kolbampulli kolbampulliks ja SMARTCLIC süstalt süstlaks.
- Süstla esmakordsel kasutamisel veenduge, et järgiksite süstla kasutusjuhendis olevaid ettevalmistamise juhiseid. Ettevalmistamata süstalt ei saa kasutada.
- **Ärge** proovige kasutada kolbampulle mõne muu süstlaga.
- **Ärge** andke oma kolbampulle ega süstalt kellelegi teisele kasutamiseks.
- **Ärge** loksutage kolbampulle ega kolbampulli sisaldavat süstalt.
- **Ärge** kasutage kolbampulli uuesti, kui nõela kork on eemaldatud.
- Vältige vedeliku sattumist kolbampullidele või süstlale. Ärge kunagi loputage kolbampulle või süstalt ega kastke neid vette.
- Teave menüüde avamise, proovikolbampulli kasutamise, üksikasjalike kasutusjuhiste ja tõrkeotsingu kohta vt süstla kasutusjuhend.

## Säilitamine

- Hoidke kolbampulle külmkapis temperatuuril 2°C...8°C. Kolbampullidel **ei tohi** lasta külmuda. Kolbampulle **ei tohi** hoida süstlas.
- Hoidke kolbampulle kuni kasutamiseni originaalkarbis, otsese päikesevalguse eest kaitstult.
- Kolbampulle tohib hoida toatemperatuuril kuni 25°C kuni 4 nädalat. Kui need on soojenenud toatemperatuurini, **ei tohi** neid külmkappi tagasi panna.
- Hoidke kolbampullid ja süstal laste ning noorukite eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Juhised süstla hoidmiseks ja puhastamiseks vt süstla kasutusjuhend.

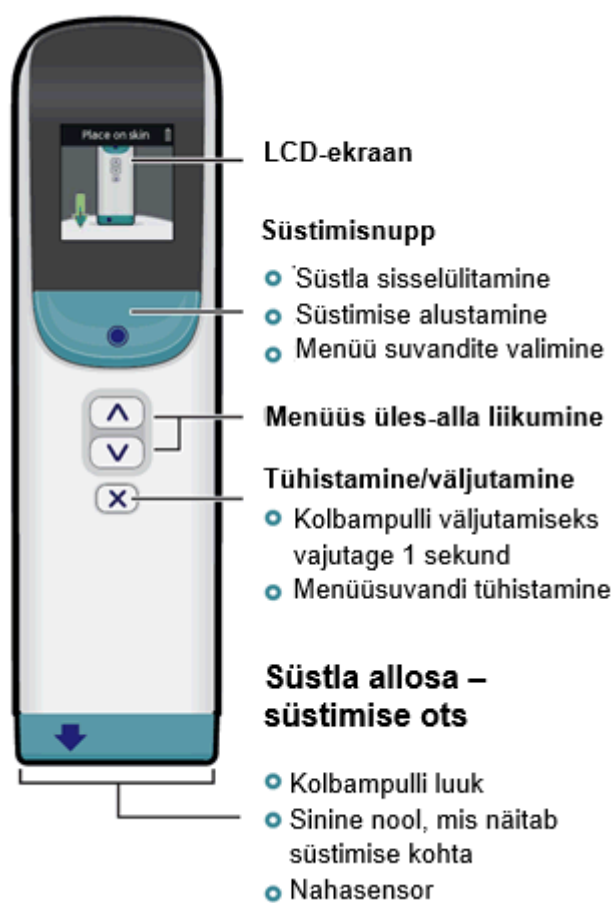
## Vajalikud tarvikud

- **Asetage** puhtale tasasele pinnale järgmised tarvikud:
    - o Enbrelit karp kolbampullidega
    - o SMARTCLIC süstal
    - o alkoholiga immutatud lapid
    - o puhtad vatitupsud või marlipadjad (ei kuulu komplekti)
    - o sobiv teravate jäätmete anum (ei kuulu komplekti)
  - **Ärge** kasutage, kui karp kukub maha või on kahjustatud.
- Märkus.** Kui teil mõni vajaminev tarvik puudub, pidage nõu tervishoiutöötajaga.

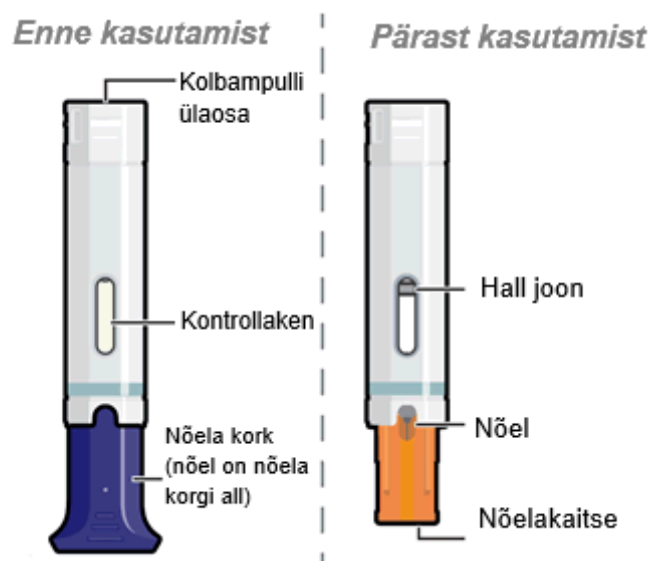
## Süstal

Lisateave vt kasutusjuhend.

### Süstla ülaosa

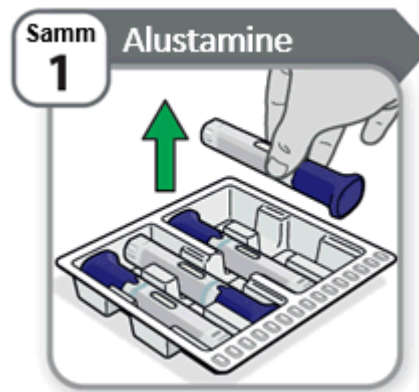


### Kolbampull





## Ettevalmistamine

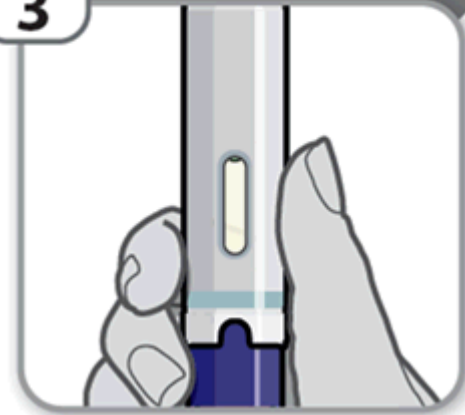


- **Võtke** karbis olevalt aluselt 1 kolbampull.
  - **Pange** karp ja alus koos kasutamata kolbampullidega külmkappi tagasi.
  - **Peske** ja kuivatage käed.
  - Mugavamaks süstimiseks hoidke kolbampulli ligikaudu **15...30 minutit** toatemperatuuril, otsese päikesevalguse eest kaitstult.
- Ärge** kasutage kolbampulli soojendamiseks ühtki teist viisi.



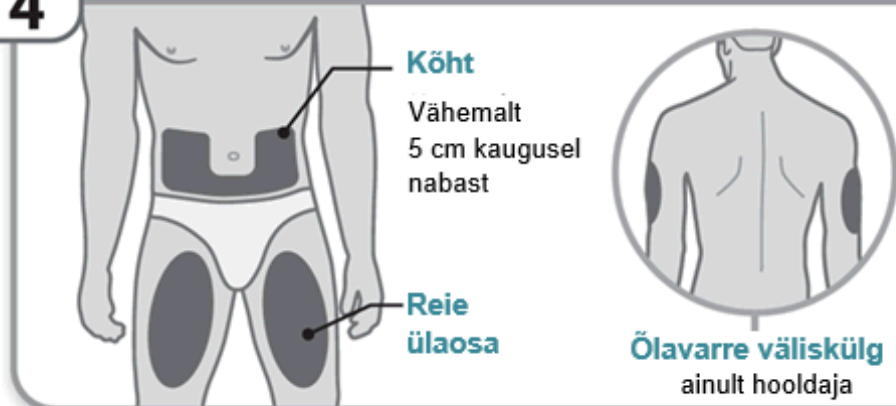
- **Kontrollige** sildile trükitud kõlblikkusaega ja ravimi annust. **Ärge** kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud või see ei ole teile määratud annus.
- **Kontrollige** kolbampulli ning **ärge kasutage**, kui:
  - o see on maha kukkunud, isegi kui kahjustusi ei ole näha
  - o see on kahjustatud
  - o nõela kork on lahti
  - o see on külmunud või olnud kuumas
  - o see on olnud toatemperatuuril üle 4 nädala
  - o see on pärast toatemperatuuri saavutamist pandud tagasi külmkappi
- **Ärge** eemaldage nõela korki enne vastava juhise kuvamist.

### Samm 3 Ravimi kontrollimine



- **Kontrollige** ravimit kontrollaknast: see peab olema selge või kergelt sillerdav, värvitu või kahvatupruun ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on normaalne.
  - **Ärge** kasutage ravimit, kui see on värvi muutnud, hägune või esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi.
  - **Ärge** loksutage kolbampulli.
- Märkus.** Kui teil on ravimi kohta küsimusi, võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

### Samm 4 Süstekoha valimine ja puhastamine

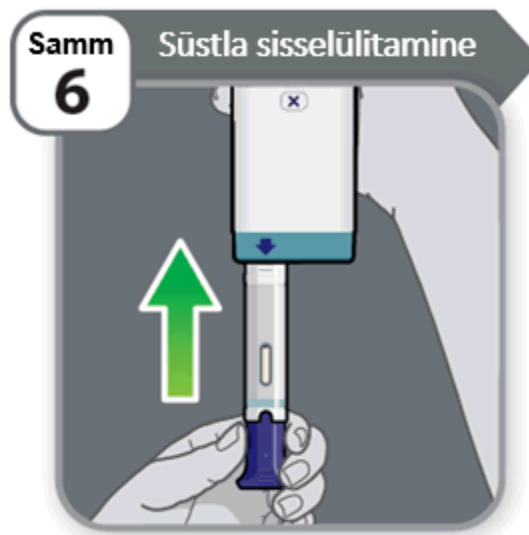


- Süstimiseks **valige alati** koht kõhul, reie ülaosas või õlavarre välisküljel (ainult hooldaja).
  - Süstimiseks **valige** koht, mis on viimasest süstekohast vähemalt 3 cm ja nabast vähemalt 5 cm kaugusel.
  - **Ärge** süstige luistesse kohtadesse ega piirkondadesse, kus nahk on katki, verevalumiga, punetav, hell või kõvastunud. Vältige süstimist armide või venitusarmidega piirkondadesse.
  - **Ärge** süstige läbi riiete.
- Märkus.** Kui teil on psoriaas, **ärge** süstige otse nahapinnast kõrgematesse paksudesse punetavatesse või ketendavatesse naastudesse ega kahjustatud nahaga piirkondadesse.
- **Puhastage** süstekoht komplekti kuuluva alkoholiga immutatud lapiga ja **laske kuivada**.

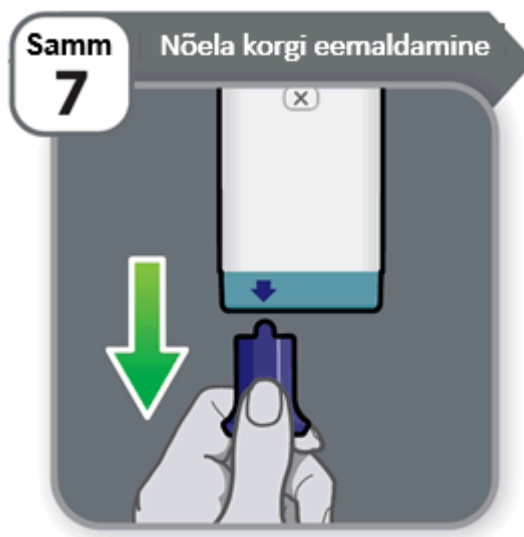


- **Puhastage** süstla süstimisots komplekti kuuluva uue alkoholiga immutatud lapiga.
- Enne süstimist **laske** süstimisotsal kuivada.

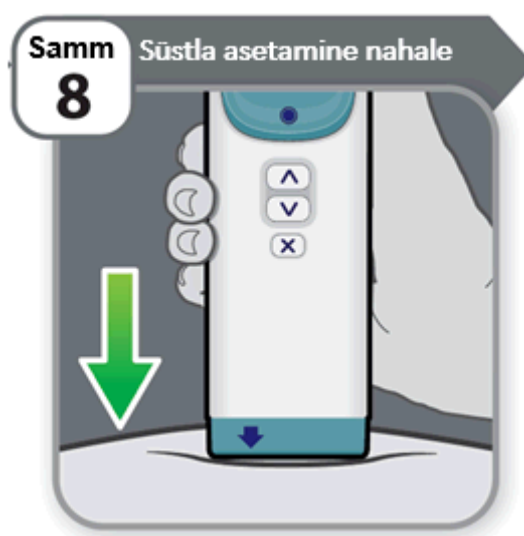
## Süstimine



- **Suruge** kolbampull tugevasti **otse** (ilma pööramata) läbi kolbampulli luugi, kuni seda ei saa enam edasi lükata. Kui kolbampull on õigesti sisestatud, lülitub süstal sisse.
- **Kontrollige**, et ekraanile oleks kuvatud 50 mg ja kõlblikkusaeg ei oleks möödas.  
**Märkus.** Kui süstalt 90 sekundi jooksul ei kasutata, lülitub see välja. Süstla uuesti sisse lülitamiseks vajutage süstimisnuppu ja hoidke seda all.



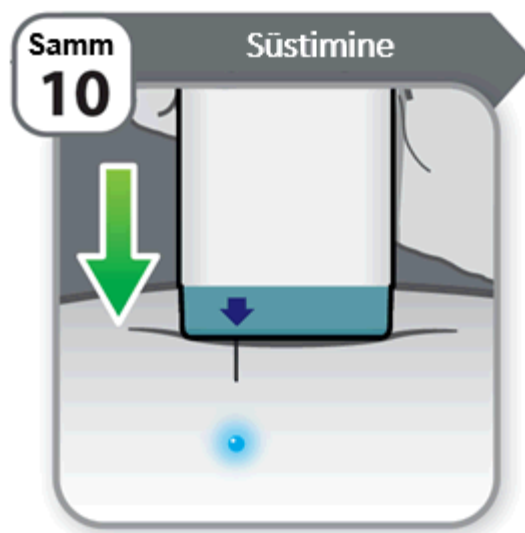
- Nõela korki **eemaldamiseks** tõmmake seda tugevalt alla.
- **Visake** nõela kork sobivasse teravate jäätmete anumasse.
- Pärast nõela korki eemaldamist **tehke süst** niipea kui võimalik.
- **Ärge** pange nõela korki tagasi.  
**Ettevaatust!** Nõelatorke vältimiseks **ärge** pistke oma sõrmi pärast nõela korki eemaldamist süstlasse.  
**Märkus.** Süstimise lõpetamiseks ja kolbampulli väljutamiseks vajutage tühistamise/väljutamise nuppu **X** 1 sekundi jooksul.



- **Asetage** süstal nahale, nii et **sinine nool** oleks suunatud 90-kraadise nurga all süstekohale.
- **Veenduge**, et näeksite süstla ekraani.
- **Ärge** pitsitage nahka süstekoha ümber.  
**Ettevaatust!** Kui süstal ja selles olev kolbampull kukuvad maha, väljutage kolbampull süstlast ja visake ära.  
Lisateave vt süstla kasutusjuhendi lõigus „Tõrkeotsing“.



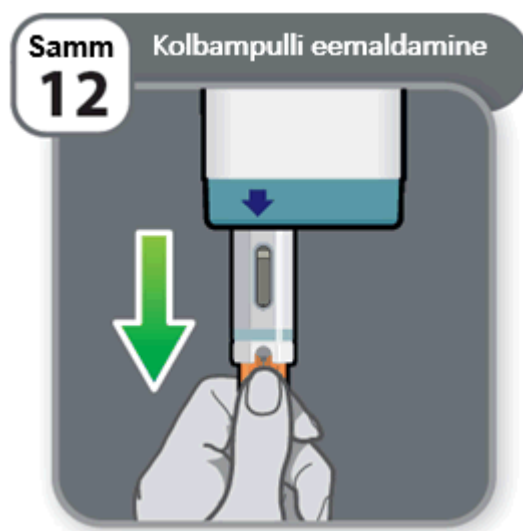
- Kui ekraanile kuvatakse juhised, **vajutage** süstimise alustamiseks süstimisnuppu **ja hoidke seda all**.  
**Märkus.** Kui süsti tegemine on alanud, võite süstimisnupu vabastada.



- **Hoidke** süstalt naha vastas ja oodake, kuni ravimit süstitakse.
- **Vaadake** süstla ekraani.
- **Ärge** liigutage, kallutage ega eemaldage süstalt nahalt enne, kui ekraanile kuvatakse vastavad juhised.  
**Märkus.** Kui eemaldate süstla enne juhiste kuvamist, **ärge** asetage seda tagasi süstekohta ega süstige uut annust. Pöörduge nõu küsimiseks tervishoiutöötaja poole.



- **Eemaldage** süstal nahalt. Süstla ekraanile kuvatakse teade, et süste on tehtud.
- **Oodake.** Kolbampull väljutatakse osaliselt süstla allosast. Selleks võib kuluda ligikaudu 10 sekundit.  
Ärge sellel ajal süstla allosa millegagi katke.  
Ärge pistke sõrmi sellel ajal süstlasse, sest nõel on katmata.
- Kui märkate veretilku, suruge verejooksu peatamiseks süstekohale vatitups või marlilapp. **Ärge** hõõruge.



- Pärast kolbampulli osalist väljutamist süstla allosast tõmmake see otse välja.
- **Kontrollige**, kas kolbampull on ravimist tühi. Kontrollaknas peab olema näha hall joon. Kui seda ei ole näha, ei manustanud te võib-olla kogu annust. Pöörduge nõu küsimiseks tervishoiutöötaja poole.
- **Ärge** kasutage sama kolbampulli uuesti ega sisestage seda uuesti süstlasse.
- **Visake** kasutatud kolbampull kohe tervishoiutöötaja või apteekri juhiste ja kohalike tervisekaitse- ning ohutusnõuete kohaselt sobivasse teravate jäätmete anumasse.

--Kasutusjuhendi lõpp--