

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 25 mg etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) žinduolių ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Milteliai yra balti.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Enbrel kartu su metotreksatu vartojamas suaugusių žmonių vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jį vartoti draudžiama), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Enbrel monoterapiją tuo atveju, kai ligonis metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Enbrel taip pat galima gydyti suaugusius ligonius, sergančius sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu, kurie anksčiau metotreksato nevartojo.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Enbrel mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams nuo 2 metų ir paaugliams, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Psoriazinis artritas

Suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, kai prieš tai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams Enbrel pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu ir kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba šiuos preparatus vartoti draudžiama, arba pacientas jų netoleruoja.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkmingas arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enbrel skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – reumatoidinio, jaunatvinio idiopatinio, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, plokštelinės psoriazės arba vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Enbrel gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Tiekiamas 10 mg, 25 mg ir 50 mg stiprumo Enbrel.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojamą 25 mg Enbrel dozę leisti du kartus per savaitę. Įrodyta, kad alternatyvus vartojimo būdas – 50 mg vieną kartą per savaitę – taip pat yra saugus ir veiksmingas (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė yra 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Visoms aukščiau nurodytoms indikacijoms prieinami duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 25 mg Enbrel dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaičių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Enbrel reikia vartoti iki 24 savaičių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaičių poveikis nepasireiškia, tolimesnį preparato vartojimą reikia nutraukti. Jeigu pakartotinai skiriamas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytos gydymo trukmės. Vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nebūtina. Dozavimas ir vartojimas toks pat kaip 18-64 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Enbrel saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3-4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvarsčius reikia nutraukti.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartojimui vaikų, kurie serga JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2-3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2-3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaičių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Enbrel leidžiamas po oda. Enbrel miltelius tirpalui prieš vartojimą reikia paruošti su 1 ml tirpiklio (žr. 6.6 skyrių).

Išsamią Enbrel flakono turinio ruošimo ir vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Išsamos instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio grėsmė.

Enbrel nereikėtų pradėti vartoti, jei sergama aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento dokumentuose reikia aiškiai užrašyti (arba nurodyti) paskirto vaistinio preparato sugalvotą pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Enbrel, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Ligoniu, kuriems vartojant Enbrel vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Enbrel vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Enbrel saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Enbrel skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Enbrel gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdamas gydymą Enbrel, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriantys asmenys turi atsižvelgti į tai, kad turberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Enbrel pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdamas skirti Enbrel ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Enbrel naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Enbrel metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinančią kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant Enbrel. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Enbrel pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Enbrel reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistinėmis preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Enbrel vartojimas ir skirtas efektyvus priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Enbrel vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Enbrel reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Enbrel ir anakinros vartojimas, palyginus su vien Enbrel vartojimu, susijęs su sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos pavojumi. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Enbrel ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešama apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant Enbrel. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Enbrel vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant Enbrel, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 Enbrel vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Enbrel vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Vaistui esant rinkoje, nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės ligoniais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti ligoniai. Preparatui esant rinkoje, TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydomą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Preparatui esant rinkoje, nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiaus), įskaitant Enbrel. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant Enbrel, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Preparatui esant rinkoje, Enbrel gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus, Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvosios vakcinos neskirti gydymo Enbrel metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems Enbrel. Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriaziniu artritu sirgusių bei Enbrel vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais Enbrel. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Enbrel gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pranešta, kad retai ligoniams, vartojantiems Enbrel, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Enbrel ligoniui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Enbrel vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į

gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai iširti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Enbrel vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Enbrel, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją) atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas Enbrel poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėdant Enbrel vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad Enbrel, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Enbrel derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ilgalaikio Enbrel vartojimo kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato saugumas netirtas.

Enbrel vartojimas kartu su kitais sisteminio poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinė patirtis yra maža.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Enbrel pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad ligoniams, vartojantiems Enbrel (pažymint arba ne ir kitus nustatytus ligą skatinančius veiksnius), SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (< 0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo Enbrel, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant Enbrel stazinis širdies nepakankamumas gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

2 fazės randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant Enbrel arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, Enbrel nebuvo veiksmingas, o Enbrel gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl nereikėtų Enbrel skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojais turi atsargiai skirti Enbrel pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai Enbrel vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad Enbrel veiksmingas gydant Vegenerio

granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgdavo pacientai, gydyti Enbrel negu placebo. Enbrel Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo diabeto, pradėjus vartoti Enbrel, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp Enbrel vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą Enbrel, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepėjimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. Vakcinacija, viršuje).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems kartu Enbrel ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau, nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi Enbrel ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien Enbrel (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu Enbrel ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta Enbrel. Pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik Enbrel arba sulfasalaziną. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, Enbrel nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu. Apie vakcinaciją – žr. 4.4 skyrių.

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp vaistų nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Enbrel metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai, jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n = 370$) ar kitais TNF antagonistais ($n = 164$) nebuvo (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus sklaidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto ($n = 425$) ir nebiologinių vaistų ($n = 3497$) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, nekoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0,79-1,90; patikslintas ŠS = 0,96, 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų, priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Enbrel nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta Enbrel, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaičių po motinos suvartotos paskutinės Enbrel dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato suleidus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiukių serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcinei elgsenai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enbrel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, Enbrel, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų Enbrel. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių (limfoma) vėžį.

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant Enbrel, retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas \geq nuo $1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Retas nuo ≥ 1 iš $10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai retas $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinė infekcija (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir legionelių sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkel ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kaposi sarkoma

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija / anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacija, leidžianti įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			
Širdies sutrikimai			Stazinio kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazę panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Glomerulonefritas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*	Pireksija				

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių Enbrel, įskaitant 231 pacientą, gydytą Enbrel ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnumas ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojoje populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 Enbrel vartojančių psoriazinio artritu sergančių ligonių, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose dalyvavo 351 ankiloziniu spondilitu sergantis pacientas, 6 Enbrel gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatinėmis ligomis ir vartojusiems Enbrel, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3-5 dienos. Daugumai Enbrel grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojė.

Kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % Enbrel gydytų pacientų, palyginus su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių Enbrel. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas, celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamas), gastroenteritas, B hepatitas, *herpes zoster*, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnumas buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad Enbrel ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaičių trukusių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių ligonių infekcijų dažnis Enbrel ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Enbrel vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų - celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, streptokokinis fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu vienam pacientui, sirgusiam psoriaziniu artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusia aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų Enbrel vartojimo savaitių (žr. 4.4 skyrių). Gydymas Enbrel gali padidinti ligonių, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant Enbrel nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeltas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų sukeltas infekcijas (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) bei atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių Enbrel, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejų 100 pacientų per metus. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusė iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslingomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume daugybę kartų skirtingu metu buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių ligonių, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas,

jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau Enbrel (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Ligonių, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir 4 % - placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir nė vieno - placebo grupėje) metodais. Ligoniams, gydytiems Enbrel, antikardiolipino antikūnų atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis Enbrel vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus; kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems Enbrel ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel, o 2 % (3 iš 139) ligonių pasireiškė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius $< 1000/\text{mm}^3$). Vienam ligoniui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į ligoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Kontroluojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažni).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažni).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinium jaunatviniu artritu

Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatinium artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiesiems. Šiame skyriuje aptariami skirtumai ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatinium jaunatviniu artritu sergantys 2-18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kuriomis paprastai serga poliklinikoje besigydantys vaikai. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (žr. ir 4.4 skyrių), apendicitas,

gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, I tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 4-17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo Enbrel (1 atviro tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnumas ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidaujamų reiškinių, vartojant Enbrel, pobūdis ir dažnumas pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinių buvo lengvi. Kai kurie nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų Enbrel, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje; tai galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų pacientui per metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo pacientui per metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo pacientui per metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo pacientui per metus).

Klinikiniais idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagu aktyvacijos atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusių tyrimus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo apkrovimo 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui - 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą susileidusiam po 62 mg Enbrel po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Priešnuodžio Enbrel nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01.

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukulto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginus su koncentracija nepažeistose odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpūs TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpių dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jam specifinių ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc sritis, panaudota konstruojant sulietą receptoriaus dimero baltymą, pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujo serume.

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame skyriuje pateikti keturių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų suaugusiųjų reumatoidinio artrito, vieno suaugusiųjų psoriazinio artrito, vieno suaugusiųjų ankilozinio spondilito, dviejų suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės, trijų jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio poliartrito bei vieno vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės tyrimų duomenys.

Suaugusieji, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas

Enbrel veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių tyrimu, atliktu dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu būdu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. Šešis mėnesius iš eilės du kartus per savaitę ligoniams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg Enbrel arba placebo. Šio kontroliuojamo tyrimo rezultatai pateikti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų ligonių, kurie buvo gydyti Enbrel, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: Enbrel 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: Enbrel 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus Enbrel su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

Po 3 ir 6 mėnesių būklė kaip ARK 70 atsakas įvertinta maždaug 15 % ligonių, gydytų Enbrel, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Ligoniams, gydytiems Enbrel, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1-2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių ligonių rodmenys buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Enbrel gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti neįgalumo, gyvybingumo, psichikos, bendrosios būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas trys mėnesiai. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni Enbrel grupėje nei kontrolinėje grupėje.

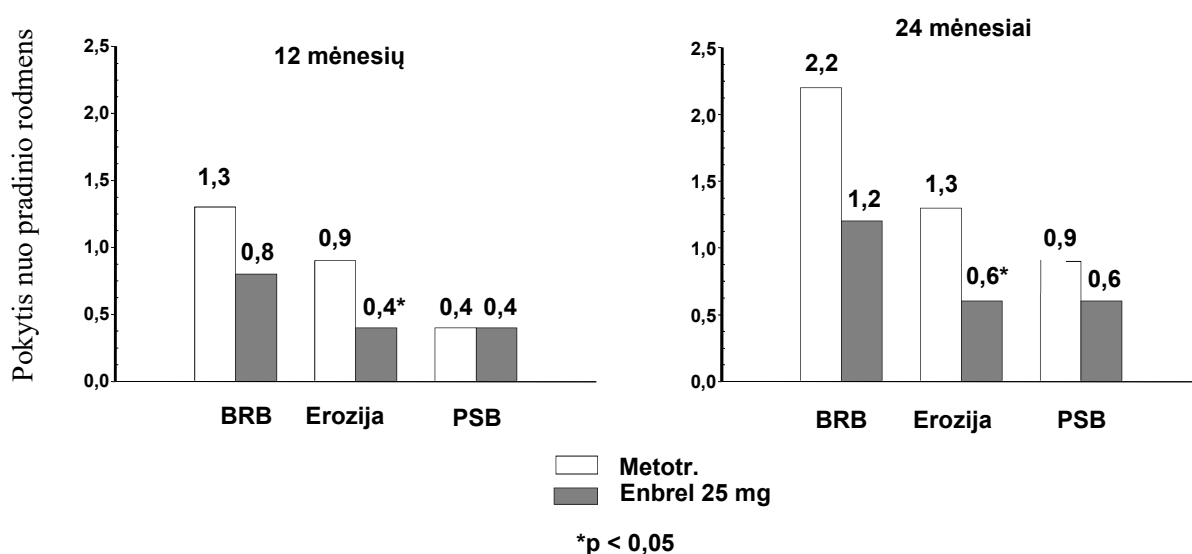
Nutraukus Enbrel vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atviro tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą Enbrel atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirų pratęsto gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant Enbrel, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Enbrel ir metotreksato veiksmingumas lygintas atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu tyrimu, kurio svarbiausiais tikslas buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (< 3 metas), kurie niekada nevartojo metotreksato, būklę aklu radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg Enbrel. Pirmąsias 8 tyrimo

savaite metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savaičių laikotarpiu vartojant 25 mg Enbrel, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje ligonių neįgalumas buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4-1,5. Vartojant 25 mg Enbrel 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % ligonių SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais ryškumo balais (BRB) ir jo sudedamosiomis dalimis - erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg Enbrel poveikis sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg Enbrel poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BRB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg Enbrel, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau paveiksle.

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir Enbrel arba metotreksatą vartojusių pacientų lyginamieji duomenys



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai) sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent vieno ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Ligoniai gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5-20 mg per savaitę, dozės mediana - 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Enbrel kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinių preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti apačioje esančioje lentelėje). Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinis veiksmingumas po 12 mėnesių: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu

Vertinamas dydis	Metotreksatas (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK^a			
ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,ϕ}
ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,ϕ}
ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,ϕ}
LAS			
Pradinis balų skaičius ^b	5,5	5,7	5,5
Balų skaičius 52 savaitę ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
SVK			
Pradinis	1,7	1,7	1,8
52 savaitę	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Ligoniai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.

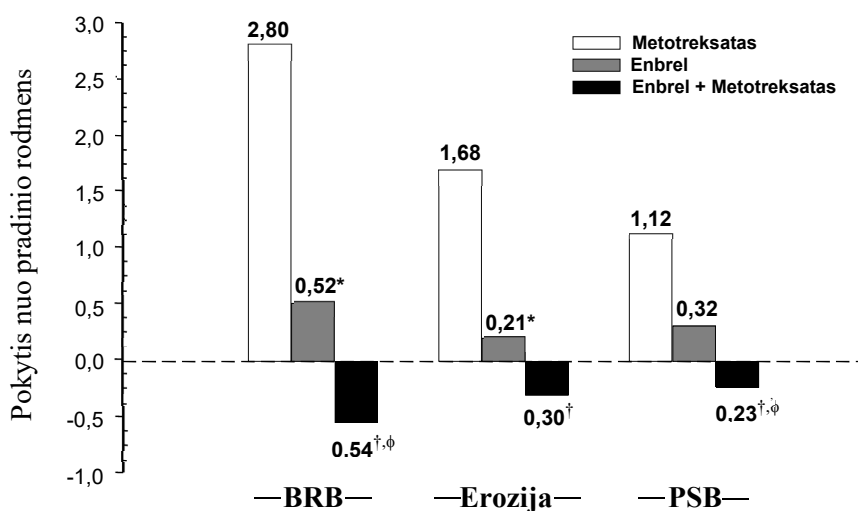
b: Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.

c: Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6

Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginus Enbrel + metotreksatas su metotreksatu, o ϕ = p < 0,05 Enbrel + metotreksatas, palyginus su Enbrel.

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis Enbrel vartojusių grupėje, palyginus su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei vienas ar kitas vaistinis preparatas (žr. paveikslą žemiau).

Radiografinis progresavimas: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = p < 0,05 lyginant Enbrel su metotreksatu,

† = p < 0,05 lyginant Enbrel + metotreksatas su metotreksatu ir

ϕ = p < 0,05 lyginant Enbrel + metotreksatas su Enbrel

Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir Enbrel monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonų, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien Enbrel ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; $p < 0,05$). Skirtumas tarp vien Enbrel ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Pacientų, tyrimo metu baigusių visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklų metodu placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg Enbrel du kartus per savaitę. 8-ą gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų Enbrel vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašūs; 16-ą gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta.

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Enbrel veiksmingumas vertintas randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu. 18-70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištinusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) *arthritis mutilans*; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai. Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai aklam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atviraime išplėstiniame tyrime.

Klinikinis atsakas pateikiamas procentais ligonių, kuriems pasireiškė ARK 20, 50 ir 70 atsakas ir psoriazinio artrito atsako kriterijų (PsARK) pagerėjimas. Rezultatai pateikiami lentelėje.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys psoriazinio artritu, rezultatai

Psoriazinio artrito atsakas	Ligonių procentas	
	Placebas (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
<u>ARK 20</u>		
3 mėn.	15	59 ^b
6 mėn.	13	50 ^b
<u>ARK 50</u>		
3 mėn.	4	38 ^b
6 mėn.	4	37 ^b
<u>ARK 70</u>		
3 mėn.	0	11 ^b
6 mėn.	1	9 ^c
<u>PsARK</u>		
3 mėn.	31	72 ^b
6 mėn.	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel į poodį du kartus per savaitę.

b: $p < 0,001$, Enbrel lyginant su placebo.

c: $p < 0,01$, Enbrel lyginant su placebo.

Ligoniams, sergantiems psoriazinio artritu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (4 savaitė) ir išliko 6 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Enbrel poveikis buvo daug geresnis nei placebo vertinant pagal visus kriterijus ($p < 0,001$); atsakas buvo panašus ir gydant deriniu su metotreksatu, ir be jo. Psoriazinio artritu sergantiems ligoniams gyvenimo kokybė buvo vertinta kiekvieno vizito metu naudojant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Visiems psoriazinio artritu sergantiems bei Enbrel gydomiems pacientams, lyginant su placebo, kiekvieno vizito metu buvo užfiksuoti žymiai pagerėję neįgalumo indekso balai ($p < 0,001$).

Psoriazinio artrito tyrimo metu buvo vertinami radiografiniai pokyčiai. Rankų ir riešų rentgenogramos buvo atliekamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Bendrų ryškumo balų (BRB) pokyčiai po 12 mėnesių pateikti toliau esančioje lentelėje. Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonių, kuriems liga po 12 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 73 % ir 47 %, $p \leq 0,001$). Enbrel poveikis pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas antrus metus, radiografiniam progresavimui išliko. Simetriniu poliartritu sergantiems pacientams pastebėtas periferinių sąnarių ligų progresavimo lėtėjimas.

Vidutinis (SP) pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais ryškumo balais

Laikas	Placebas (n = 104)	Etanerceptas (n = 101)
12-tas mėnuo	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SP = standartinė paklaida.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel vartojimas dvigubai aklo tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki dvejų metų.

Enbrel veiksmingumo įrodymų, gydant ligonius, sergančius į ankilozinį spondilitą panašia ir *arthritis mutilans* psoriazine artropatija, nepakanka dėl nedidelio tiriamųjų, dalyvavusių tyrime, skaičiaus.

Ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių ligonių gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi ligonių, sergančių ankiloziniu spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu

Enbrel veiksmingumas gydant ligonius, sergančius ankiloziniu spondilitu, vertintas pagal trijų randomizuotų, dvigubai aklų tyrimų rezultatus, palyginus gydymą 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę su placebo vartojimu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 401 ligonis, iš jų 203 buvo gydomi Enbrel. Didžiausiam iš šių tyrimų (n = 277) dalyvavo pacientai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, sergantys aktyviu ankiloziniu spondilitu, vizualinėje analogijų skalėje (VAS) vertintu ≥ 30 balų pagal rytinio sąstingio vidutinę trukmę ir intensyvumą plius apibūdinamu ≥ 30 VAS balų pagal bent 2 iš šių trijų kriterijų: bendrą paciento įvertinimą, vidutinį įvertinimą VAS balais pagal naktinius ir bendruosius nugaros skausmus, 10-ies atsakymų į vonios ankilozinio spondilito funkcinio indekso (VASFI) (angl. *BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) klausimus balų vidurkį. Pacientai, kurie vartojo ligos eigą modifikuojančius priešreumatinius preparatus, NVNU ar kortikosteroidus, galėjo tęsti vartojimą nekeisdami dozės. Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys visiška stuburo ankiloze. 138 pacientams 6 mėnesius du kartus per savaitę po oda buvo suleidžiama po 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo.

Pirminis veiksmingumas (ASV 20) - tai $\geq 20\%$ pagerėjusi mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenų būklė (įvertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, VASFI ir uždegimas), o likusio domeno būklė nepablogėjusi. ASV 50 ir 70 vertinimui, reiškiančiam atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimą, buvo naudoti tie patys kriterijai.

Palyginti su placebo, vartojant Enbrel būklė pastebimai pagerėjo per dvi pirmąsias preparato vartojimo savaites pagal ASV 20, ASV 50 ir ASV 70 kriterijus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys ankiloziniu spondilitu, rezultatai		
	Ligonų %	
Poveikis pacientams, kurie serga ankiloziniu spondilitu	Placebas n = 139	Enbrel n = 138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel lyginant su placebo		
b: p = 0,002, Enbrel lyginant su placebo		

Ligoniams, sergantiems ankiloziniu spondilitu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (2 savaitė) ir truko 6 preparato vartojimo mėnesius. Poveikis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar pacientas tyrimo pradžioje vartojo kartu kitus vaistinius preparatus, ar ne.

Kitų dviejų mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirto dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys ligoniai, metu 50 mg Enbrel (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimo vieną kartą per savaitę saugumas ir veiksmingumas buvo palyginti su 25 mg Enbrel vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Enbrel veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savaičių atsitiktinių imčių dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinta 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat pacientų atsakas į bent du NVNU turėjo būti nepakankamas arba jie turėjo šių vaistų netoleruoti. Atliekant dvigubai aklą tyrimą pacientams 12 savaičių buvo skiriama 50 mg Enbrel per savaitę arba placebo. Pirminis veiksmingumo rodmuo (ASV 40) – 40 % pagerėjusi bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domėnų būklė ir nepablogėjusi likusio domėno būklė. Po dvigubai aklo tyrimo laikotarpio visiems pacientams atviru būdu skirta 50 mg Enbrel per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitėmis atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

Palyginti su placebo, Enbrel lėmė statistiškai reikšmingą ASV 40, ASV 20 ir ASV 5/6 pagerėjimą. Taip pat smarkiai pagerėjo ASV dalinė remisija ir BASLAI 50. 12 savaitės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Placebu kontroliuojamo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė išraiška

Dvigubai aklo tyrimo klinikinis atsakas 12 savaitę	Placebas N = 106–109*	Enbrel N = 103–105*
ASV** 40	15,7	32,4 ^b
ASV 20	36,1	52,4 ^c
ASV 5/6	10,4	33,0 ^a
ASV dalinė remisija	11,9	24,8 ^c
BASLAI***50	23,9	43,8 ^b

*Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų.

**ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

****Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

Tarp Enbrel ir placebo, atitinkamai a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ir c: $< 0,05$.

Po 12 savaičių nustatytas statistiškai reikšmingas Enbrel vartojančių pacientų kryžmeninio klubo sąnario SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) indekso pagerėjimas, išmatuotas MRT. Pakoreguotasis vidutinis pokytis, palyginti su tyrimo pradžia, Enbrel grupėje buvo 3,8 (n = 95), o placebo grupėje – 0,8 (n = 105) ($p < 0,001$). 104 savaitę MRT tyrimu nustatytas vidutinis įvertinimo pagal SPARCC skalę pokytis nuo pradinio rodmens visiems Enbrel gydytiems tiriamiesiems buvo 4,64 vertinant kryžmeninį klubo sąnarį (n = 153) ir 1,40 vertinant stuburą (n = 154).

Vartojant Enbrel, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistiškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų pagerėjimas, įskaitant BASFI (ankilozinio spondilito funkcinis indeksas *Bath*), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

nr-AxSpa pacientų, vartojusių Enbrel, klinikinis atsakas buvo akivaizdus per pirmąjį vizitą (po 2 savaičių) ir išliko visus 2 gydymo metus. Visą 2 metų gydymo laikotarpį taip pat išliko su sveikata

susijusios gyvenimo kokybės ir fizinių funkcijų pagerėjimas. Remiantis 2 metų duomenimis naujų saugumo problemų nustatyta. Iki 104 savaitės 8 tiriamiesiems pasireiškė stuburo rentgenologiniu tyrimu nustatytas abipusis progresavimas iki 2 laipsnio pagal modifikuotą Niujorko radiologinį laipsniavimą, rodantis ašinę spondiloartropatiją.

2-asis tyrimas

Šiuo daugiacentriu, atviruoju, 4-osios fazės, 3 periodų tyrimu vertintas gydymo Enbrel nutraukimas ir pakartotinis skyrimas pacientams, sergantiems aktyviu nr-AxSpa, kuriems buvo nustatytas tinkamas atsakas (neaktyvi liga, apibūdinta kaip mažesnė nei 1,3 C reaktyviojo baltymo (CRB) vertė pagal ankilozinio spondilito ligos aktyvumo skalę (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS)) po 24 gydymo savaitių.

1-ojo periodo metu 209 suaugę (18–49 metų amžiaus) pacientai, kuriems atrankos vizito metu nustatytas aktyvus nr-AxSpa, kurie apibūdinti kaip atitinkantys tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo (angl. *Assessment of SpondyloArthritis Society*, ASAS) ašinio spondiloartrito klasifikacijos kriterijus (bet neatitinkantys modifikuotą Niujorko AS kriterijų), kuriems nustatyta teigiamų MRT radinių (aktyvus uždegimas, stebimas MRT, kuris, labai tikėtina, rodo sakroilitą, susijusį su SpA) ir (arba) kurių teigiamas djCRB tyrimas (apibūdintas kaip didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo [djCRB] vertė >3 mg/l) bei kuriems pasireiškia aktyvių simptomų, apibūdintų kaip 2,1 arba didesnė CRB vertė pagal ASDAS, 24 savaites atviruoju būdu gavo 50 mg Enbrel per savaitę kartu su stabilia bazinio NVNU optimaliai toleruojama doze uždegimui gydyti. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. 24-ąją savaitę 119 (57 %) pacientų nustatyta neaktyvi liga ir pradėtas 2-asis periodas – 40 savaitių trukmės neįvertinimo fazė, kurios metu tiriamieji nustojo vartoti etanerceptą, tačiau tęsė gydymą baziniu NVNU. Pirminis veiksmingumo rodmuo buvo paūmėjimo pasireiškimas (apibūdintas kaip 2,1 arba didesnis eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal ASDAS) per 40 savaitių po Enbrel vartojimo nutraukimo. Pacientai, patyrę paūmėjimą, vėl gavo gydymą 50 mg Enbrel kas savaitę dar 12 savaitių (3-iasis periodas).

2-uoju periodu pacientų, patyrusių ≥ 1 paūmėjimą, proporcinė dalis padidėjo nuo 22 % (25/112) 4-ąją savaitę iki 67 % (77/115) 40-ąją savaitę. Iš viso 75 % (86/115) pacientų bet kuriuo metu per 40 savaitių Enbrel neįvertinimo laikotarpį patyrė paūmėjimą.

Pagrindinis antrinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti laiką iki paūmėjimo Enbrel neįvertinimo laikotarpiu ir papildomai palyginti laiką iki paūmėjimo su 1-ojo tyrimo pacientų, atitikusių 2-ojo tyrimo neįvertinimo fazės pradžios reikalavimus ir tęsusių gydymą Enbrel, duomenimis.

Laiko iki paūmėjimo trukmės mediana neįvertinant Enbrel buvo 16 savaitių (95 % PI: 13–24 savaitės). 1-ojo tyrimo metu mažiau kaip 25 % pacientų, nenutraukusių gydymo, patyrė paūmėjimą per 40 savaitių laikotarpį, atitinkantį 2-ojo tyrimo 2-ąjį periodą. Laikas iki paūmėjimo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis tiriamiesiems, nutraukusiems gydymą Enbrel (2-ajame tyrime), palyginti su tiriamaisiais, kurie nuolat vartojo etanerceptą (1-ajame tyrime); $p < 0,0001$.

Iš 87 pacientų, pradėjusių 3-iojo periodo gydymą ir vėl kas savaitę vartojusių 50 mg Enbrel 12 savaitių, 62 % (54/87) vėl nustatyta neaktyvi liga, o 50 % iš jų ji nustatyta per 5 savaites (95 % PI: 4–8 savaitės).

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti Enbrel pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“ yra tie ligoniai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Enbrel veiksmingumas su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant Enbrel ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo Enbrel saugumas ir veiksmingumas

tirtas keturiuose randomizuotuose, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Svarbiausias veiksmingumo rodmuo visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12-tą preparato vartojimo savaitę PPSI buvo 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, lyginant su pradžioje buvusiu būkle).

Pirmame tyrime, kuris buvo antros fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokštelinė psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Iš šimto dvylikos (112) pacientų atsitiktiniu būdu parinkti asmenys 24 savaites du kartus per savaitę vartojo po 25 mg Enbrel dozę (n = 57) arba placebo (n = 55).

Antrame tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir pirmame tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Enbrel šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų Enbrel dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

Trečiame tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir antrame tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg Enbrel dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviru būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę.

Ketvirtame tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir antrame ir trečiame tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg Enbrel arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaičių, po to atviru būdu visi pacientai dar 12 savaičių vartojo 50 mg Enbrel dozę kartą per savaitę.

Pirmame tyrime žymiai didesnam Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (30 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginus su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). Dvidešimt ketvirtą savaitę Enbrel vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginus su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi antro, trečio ir ketvirto tyrimų duomenys pateikti žemiau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

Atsakas (%)	-----2 tyrimas-----				-----3 tyrimas-----				-----4 tyrimas-----		
	Place- bas n = 166 12 sav.	-----Enbrel-----				Place- -bas n = 193 12 sav.	-----Enbrel-----		Place- bas n = 46 12 sav.	-----Enbrel---	
		25 mg du kartus per savaitę n = 16 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 16 24 sav. ^a	50 mg du kartus per savaitę n = 164 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 164 24 sav. ^a		25 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.		50 mg kartą per savaitę n = 96 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 90 24 sav. ^a
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
SBDV ^b , aiškus arba beveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ palyginus su placebo

- Antrame ir ketvirtame tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg Enbrel kartą per savaitę.
- Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems Enbrel, palyginus su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

Antrame tyrime buvo gydymo nutraukimo periodas: ligoniai, kurių PPSI dvidešimt ketvirtą savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireiškė atoveiksmio reakcija (PPSI \geq 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo pakartojimas yra naudingas.

Trečiame tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems dvyliktą savaitę dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 ir toliau gerėjo tarp 12-36 savaitės.

Ketvirtame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (38 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 50 mg dozę vieną kartą per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir dvidešimt ketvirtą savaitę 71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirų tyrimų, kuriuose Enbrel buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkretaus paciento poreikiais.

Antikūnai prieš Enbrel

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai nebuvo neutralizuojantys ir bendrai buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Klinikinių tyrimų metu tiriamiesiems, iki 12 mėnesių vartojusiems patvirtintas etanercepto dozės, bendras antikūnų prieš etanerceptą susidarymas siekė apie 6 % reumatoidiniu artritu, 7,5 % psoriazinio artritu, 2 % ankiloziniu spondilitu, 7 % psoriaze, 9,7 % vaikų ir paauglių psoriaze ir 4,8 % idiopatinio jaunatviniu (juveniliniu) artritu sergantiems tiriamiesiems.

Numatoma, kad ilgalaikiuose (iki 3,5 metų trukmės) tyrimuose tiriamųjų, kurių organizme susidarys antikūnų prieš etanerceptą, dalis laikui bėgant didės. Vis dėlto dėl trumpalaikio pobūdžio kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis paprastai sudarė mažiau kaip 7 % reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergantiems tiriamiesiems.

Ilgalaikio psoriazės tyrimo metu, pacientams 96 savaites vartojant 50 mg du kartus per savaitę, kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis buvo maždaug 9 %.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Enbrel saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimu, kuriame dalyvavo 69 vaikai, sergantys poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), kurio pradžia buvo įvairi. Į tyrimą buvo priimti nuo 4 iki 17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu, kuriems pasireiškė atsparumas gydymui metotreksatu arba pacientai tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo pastovią vieno nesteroidinio vaistinio preparato nuo uždegimo dozę ir (arba) prednizoloną (< 0,2 mg/kg kūno svorio per parą arba ne daugiau kaip 10 mg). Pirmoje tyrimo dalyje visiems pacientams du kartus per savaitę buvo leidžiama po 0,4 mg/kg (didžiausia vienkartinė 25 mg dozė) Enbrel po oda. Antroje tyrimo dalyje 90-tą tyrimo parą pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir toliau 4 mėnesius vartojo Enbrel ar placebo ir buvo vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas buvo įvertintas pagal jaunatvinio reumatoidinio artrito *ACR Pedi 30*, pagal kurį mažiausiai trys iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų turi pagerėti $\geq 30\%$, o pablogėti $\geq 30\%$ gali ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų, įskaitant, aktyvaus uždegimo apimtų sąnarių skaičių, judesių ribotumą, gydytojo ir ligonio/tėvų atliktą bendros būklės įvertinimą, funkcinį įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG). Buvo laikoma, kad liga paūmėja, kai $\geq 30\%$ pablogėja trys iš šešių ir $\geq 30\%$ pagerėja ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų ir paūmėja mažiausiai dviejų sąnarių aktyvus uždegimas.

Pirmoje tyrimo dalyje klinikinis atsakas pasireiškė 51 iš 69 pacientų (74 %) ir jie perėjo į antrąją tyrimo dalį. Antroje tyrimo dalyje ligos paūmėjimas pasireiškė 6 iš 25 Enbrel vartojusių pacientų (24 %), palyginti su 20 iš 26 (77 %), vartojusių placebo ($p = 0,007$). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo ≥ 116 parų pacientams, kurie vartojo Enbrel, ir 28 paros pacientams, kurie vartojo placebo. Kelių pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 90-tą parą ir kurie perėjo į antrąją tyrimo dalį toliau vartojo Enbrel, būklė nuo 3-io iki 7-to mėnesio ir toliau gerėjo, o pacientų, kurie vartojo placebo, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo Enbrel iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos Enbrel (n = 103), gydymo Enbrel kartu su metotreksatu (n = 294) arba monoterapijos metotreksatu (n = 197) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (n = 127) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg Enbrel doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko *ACR Pedi* 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo Enbrel, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti Enbrel po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę Enbrel vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai Enbrel vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip $\geq 30\%$ pablogėjimas bent 3 iš 6 *ACR Pedi* komponentų ir $\geq 30\%$ pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo Enbrel vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo Enbrel poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą Enbrel, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos Enbrel dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Enbrel veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. *static Physicians' Global Assessment*, PGA) balas ≥ 3 , kuris apima $\geq 10\%$ kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminio poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaitių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel arba placebo. 12 savaitę didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti Enbrel (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

	Enbrel 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PPSI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas
a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PASI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti Enbrel. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos Enbrel 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęstiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė Enbrel vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermenitinės analizės (ELISA) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Absorbcija

Etanerceptas, suleistas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absoliutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato leidžiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams suleidus po oda vienkartinę 25 mg Enbrel dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{max} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{min} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis $AUC - 297 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$. Atviru būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Ankliziniu spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto pusiausvyros apykaitos AUC , vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dvejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug 0,066 l/val. ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams (0,11 l/val.). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankilozinio spondilitu arba plokšteline psoriaze, Enbrel farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdaus klirenso prisotinimo visoje dozavimo kitimo srityje nepastebėta.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyvaus žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus įtaka buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinį etanercepto koncentracijos kraujo serume tyrimą. 65-87 metų ligonių klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašus kaip ir jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatininiu jaunatviniu artritu

69 jaunatviniu idiopatininiu poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4-17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio Enbrel dozė. Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10-17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 mcg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatininiu artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas,

kurios buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių Enbrel tyrimų metu nenustatytas toksinis dozę ribojantis poveikis ar toksiškumas veikiamam organui. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad Enbrel nepasižymi genotoksinio poveikiu. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su Enbrel neatlikta dėl graužikų organizme susidarantių neutralizuojančių antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms suleidus vienkartinę 2000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1000 mg/kg dozę į veną, Enbrel nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišto. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę leidžiamas po oda 15 mg/kg Enbrel nesukėlė toksinio dozę ribojančio poveikio ar toksiškumo organui-taikiniui. Suleidus tokią dozę, AUC apibrėžiančios vaistinio preparato koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Manitolis (E421)
Sacharozė
Trometamolis

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Nesuvartotas tirpalas iki 25 °C temperatūroje cheminiu ir fizikiniu požiūriu išlieka stabilus 6 valandas po paruošimo. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vartojama ne iš karto, atsakomybė už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas tenka vartotojui, bet įprastai galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas iki 25 °C temperatūroje, nebent tirpalas paruoštas kontroliuojamomis ir pripažintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Enbrel galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus stiklo (2 ml I tipo) flakonai, užkimšti guminiu kamščiu, padengtu aliuminiu ir nuplėšiamu plastikiniu dangteliu. Dėžutėje yra 4 flakonai su Enbrel ir 8 tamponai, suvilgyti spiritu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo ir ruošimo instrukcija

Prieš vartojimą Enbrel paruošiamas su 1 ml injekcinio vandens ir suleidžiamas po oda. Enbrel sudėtyje nėra antibakterinio konservanto, todėl paruoštą tirpalą reikia suleisti kuo greičiau ir ne vėliau kaip per 6 valandas po paruošimo. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabalėlių, dribsnių ar dalelių. Flakone gali likti baltų putų – tai normalu. Jeigu visi milteliai flakone neištirpsta per 10 minučių, Enbrel vartoti draudžiama. Tokiu atveju paimkite naują flakoną ir paruoškite iš naujo.

Išsamią Enbrel flakono turinio ruošimo ir vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. vasario 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. lapkričio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 25 mg etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) žinduolių ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Milteliai yra balti. Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Enbrel kartu su metotreksatu vartojamas suaugusių žmonių vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jį vartoti draudžiama), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Enbrel monoterapiją tuo atveju, kai ligonis metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Enbrel taip pat galima gydyti suaugusius ligonius, sergančius sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu, kurie anksčiau metotreksato nevartojo.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Enbrel mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams nuo 2 metų ir paaugliams, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Psoriazinis artritas

Suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, kai prieš tai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams Enbrel pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu ir kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba šiuos preparatus vartoti draudžiama, arba pacientas jų netoleruoja.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkmingas arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enbrel skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – reumatoidinio, jaunatvinio idiopatinio, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, plokštelinės psoriazės arba vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Enbrel gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Tiekiamas 10 mg, 25 mg ir 50 mg stiprumo Enbrel.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojamą 25 mg Enbrel dozę leisti du kartus per savaitę. Įrodyta, kad alternatyvus vartojimo būdas – 50 mg vieną kartą per savaitę – taip pat yra saugus ir veiksmingas (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė yra 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Visoms aukščiau nurodytoms indikacijoms prieinami duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 25 mg Enbrel dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaičių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Enbrel reikia vartoti iki 24 savaičių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaičių poveikis nepasireiškia, tolimesnį preparato vartojimą reikia nutraukti. Jeigu pakartotinai skiriamas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytos gydymo trukmės. Vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nebūtina. Dozavimas ir vartojimas toks pat kaip 18-64 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Enbrel saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3-4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvarsčius reikia nutraukti.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartojimui vaikų, kurie serga JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2-3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2-3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaičių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Enbrel leidžiamas po oda. Enbrel miltelius tirpalui prieš vartojimą reikia paruošti su 1 ml tirpiklio (žr. 6.6 skyrių).

Išsamią Enbrel flakono turinio ruošimo ir vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Išsamosios instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio grėsmė.

Enbrel nereikėtų pradėti vartoti, jei sergama aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento dokumentuose reikia aiškiai užrašyti (arba nurodyti) paskirto vaistinio preparato sugalvotą pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Enbrel, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Ligoniu, kuriems vartojant Enbrel vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Enbrel vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Enbrel saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Enbrel skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Enbrel gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdamas gydymą Enbrel, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriantys asmenys turi atsižvelgti į tai, kad turberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Enbrel pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdamas skirti Enbrel ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Enbrel naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Enbrel metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinančią kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant Enbrel. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Enbrel pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Enbrel reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistiniais preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Enbrel vartojimas ir skirtas efektyvus priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Enbrel vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Enbrel reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Enbrel ir anakinros vartojimas, palyginus su vien Enbrel vartojimu, susijęs su sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos pavojumi. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Enbrel ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešama apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant Enbrel. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Enbrel vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Skiediklio švirkšto guminiame antgalio dangtelyje (uždoryje) yra latekso (sauso natūraliojo kaučiuko), kuris gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijų asmenims, kurie yra jautrūs arba kurie gali būti jautrūs lateksui, kai šie asmenys lateksą liečia arba kai jiems leidžiamas Enbrel.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant Enbrel, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 Enbrel vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai

kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Enbrel vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Vaistui esant rinkoje, nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės ligoniais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti ligoniai. Preparatui esant rinkoje, TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydymą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Preparatui esant rinkoje, nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiesiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiaus), įskaitant Enbrel. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant Enbrel, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Preparatui esant rinkoje, Enbrel gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus, Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvosios vakcinos neskirti gydymo Enbrel metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems Enbrel. Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriaziniu artritu sirgusių bei Enbrel vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais Enbrel. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Enbrel gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pranešta, kad retai ligoniams, vartojantiems Enbrel, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Enbrel ligoniui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Enbrel vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai iširti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Enbrel vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Enbrel, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją) atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas Enbrel poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėnant Enbrel vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad Enbrel, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Enbrel derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ilgalaikio Enbrel vartojimo kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato saugumas netirtas.

Enbrel vartojimas kartu su kitais sisteminio poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinė patirtis yra maža.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Enbrel pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad ligoniams, vartojantiems Enbrel (pažymint arba ne ir kitus nustatytus ligą skatinančius veiksnius), SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (< 0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo Enbrel, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant Enbrel stazinis širdies nepakankamumas gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

2 fazės randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant Enbrel arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, Enbrel nebuvo veiksmingas, o Enbrel gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl

nereikėtų Enbrel skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojai turi atsargiai skirti Enbrel pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai Enbrel vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad Enbrel veiksmingas gydant Vegenerio granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgdavo pacientai, gydyti Enbrel negu placebo. Enbrel Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo diabeto, pradėjus vartoti Enbrel, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp Enbrel vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą Enbrel, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepėjimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. Vakcinacija, viršuje).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems kartu Enbrel ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau, nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi Enbrel ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien Enbrel (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu Enbrel ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta Enbrel. Pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik Enbrel arba sulfasalaziną. Klinikinė šios

sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, Enbrel nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu. Apie vakcinaciją – žr. 4.4 skyrių.

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp vaistų nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Enbrel metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai, jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n = 370$) ar kitais TNF antagonistais ($n = 164$) nebuvo (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus skalidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto ($n = 425$) ir nebiologinių vaistų ($n = 3497$) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, pakoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0.79-1.90; patikslintas ŠS = 0.96, 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Enbrel nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta Enbrel, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaičių po motinos suvartotos paskutinės Enbrel dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato suleidus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiukių serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Iklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcinei elgsenai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enbrel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, Enbrel, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų Enbrel. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių (limfoma) vėžį.

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant Enbrel, retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinė infekcija (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir legionelių sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkel ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija / anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacija, leidžianti įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Širdies sutrikimai			Stazinio kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazę panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Glomerulonefritas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*	Pireksija				

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių Enbrel, įskaitant 231 pacientą, gydytą Enbrel ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnumas ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojoje populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 Enbrel vartojančių psoriaziniu artritu sergančių ligonių, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose

dalyvavo 351 ankiloziniu spondilitu sergantis pacientas, 6 Enbrel gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatinėmis ligomis ir vartojusiems Enbrel, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3-5 dienos. Daugumai Enbrel grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojė.

Kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % Enbrel gydytų pacientų, palyginus su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių Enbrel. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas, celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamas), gastroenteritas, B hepatitas, *herpes zoster*, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnumas buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad Enbrel ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaitių trukusių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių ligonių infekcijų dažnis Enbrel ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Enbrel vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, streptokokinis fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu vienam pacientui, sirgusiam psoriazinio artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusiu aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų Enbrel vartojimo savaitių (žr. 4.4 skyrių). Gydymas Enbrel gali padidinti ligonių, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant Enbrel nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeltas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų sukeltas infekcijas (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) bei atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių

Enbrel, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejų 100 pacientų per metus. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusė iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslingomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume daugybę kartų skirtingu metu buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių ligonių, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau Enbrel (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Ligonų, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir 4 % - placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir nė vieno – placebo grupėje) metodais. Ligoniams, gydytiems Enbrel, antikardiolipino antikūnų atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis Enbrel vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus; kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevirtojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems Enbrel ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel, o 2 % (3 iš 139) ligonių pasireiškė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius $< 1000/\text{mm}^3$). Vienam ligoniui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į ligoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevirtojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Kontroluojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažni).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevirtojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažni).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu

Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiesiems. Šiame skyriuje aptariami skirtumai ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 2-18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kuriomis paprastai serga poliklinikoje besigydantys vaikai. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (žr. ir 4.4 skyrių), apendicitas, gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, I tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 4-17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo Enbrel (1 atviro tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnumas ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidaujamų reiškinų, vartojant Enbrel, pobūdis ir dažnumas pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinų buvo lengvi. Kai kurie nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų Enbrel, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje; tai galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų pacientui per metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo pacientui per metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo pacientui per metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo pacientui per metus).

Klinikiniais idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagų aktyvacijos atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų tyrimus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo apkrovimo 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui – 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą suleidusiam po 62 mg Enbrel po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Priešnuodžio Enbrel nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01.

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukkelto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginus su koncentracija nepažeistoje odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpūs TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpių dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jam specifiskų ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc sritis, panaudota konstruojant sulietą receptoriaus dimero baltymą, pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujo serume.

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame skyriuje pateikti keturių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų suaugusiųjų reumatoidinio artrito, vieno suaugusiųjų psoriazinio artrito, vieno suaugusiųjų ankilozinio spondilito, dviejų suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės, trijų jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio poliartrito bei vieno vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės tyrimų duomenys.

Suaugusieji, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas

Enbrel veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių tyrimu, atliktu dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu būdu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. Šešis mėnesius iš eilės du kartus per savaitę ligoniams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg Enbrel arba placebo. Šio kontroliuojamo tyrimo rezultatai pateikti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų ligonių, kurie buvo gydyti Enbrel, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: Enbrel 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: Enbrel 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus Enbrel su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

Po 3 ir 6 mėnesių būklė kaip ARK 70 atsakas įvertinta maždaug 15 % ligonių, gydytų Enbrel, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Ligoniams, gydytiems Enbrel, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1-2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių ligonių rodmenys buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Enbrel gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti neįgalumo, gyvybingumo, psichikos, bendrosios būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas trys

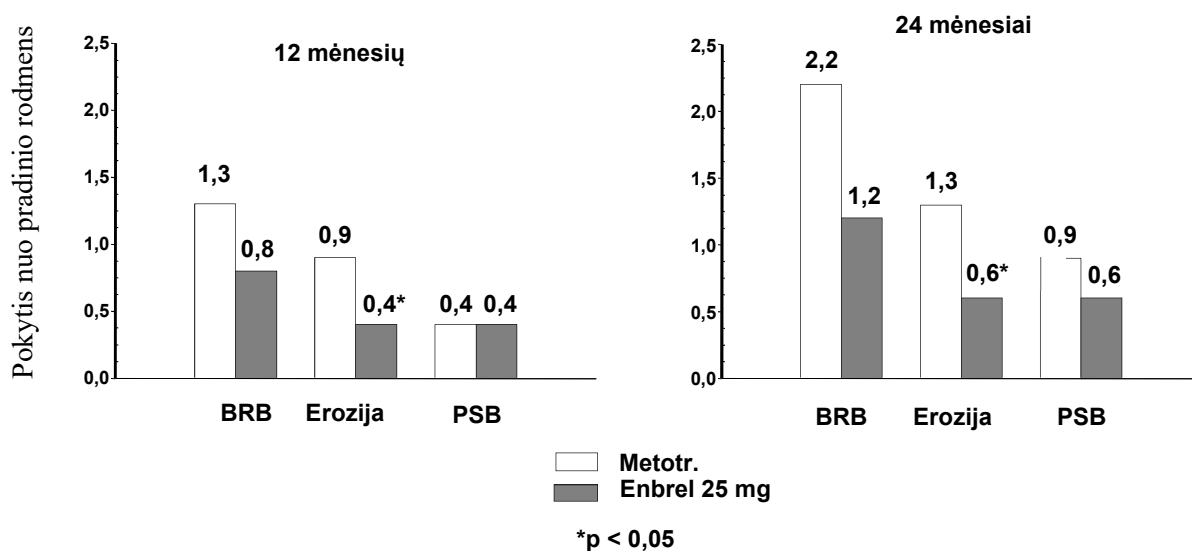
mėnesiai. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni Enbrel grupėje nei kontrolinėje grupėje.

Nutraukus Enbrel vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atviro tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą Enbrel atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirų pratęsto gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant Enbrel, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Enbrel ir metotreksato veiksmingumas lygintas trečiu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu tyrimu, kurio svarbiausiais tikslas buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (< 3 metus), kurie niekada neįvartojo metotreksato, būklę aklu radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg Enbrel. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savačių laikotarpiu vartojant 25 mg Enbrel, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje ligonių neįgalumas buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4-1,5. Vartojant 25 mg Enbrel 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % ligonių SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais ryškumo balais (BRB) ir jo sudedamosiomis dalimis – erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg Enbrel poveikis sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg Enbrel poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BRB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg Enbrel, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau paveiksle.

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir Enbrel arba metotreksatą vartojusių pacientų lyginamieji duomenys



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai) sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent vieno ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Ligoniai gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5-20 mg per savaitę, dozės mediana - 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Enbrel kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinių preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti apačioje esančioje

lentelėje). Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinis veiksmingumas po 12 mėnesių: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu

Vertinamas dydis	Metotreksatas (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK^a			
ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,ϕ}
ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,ϕ}
ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,ϕ}
LAS			
Pradinis balų skaičius ^b	5,5	5,7	5,5
Balų skaičius 52 savaitę ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
SVK			
Pradinis	1,7	1,7	1,8
52 savaitę	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Ligoniai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.

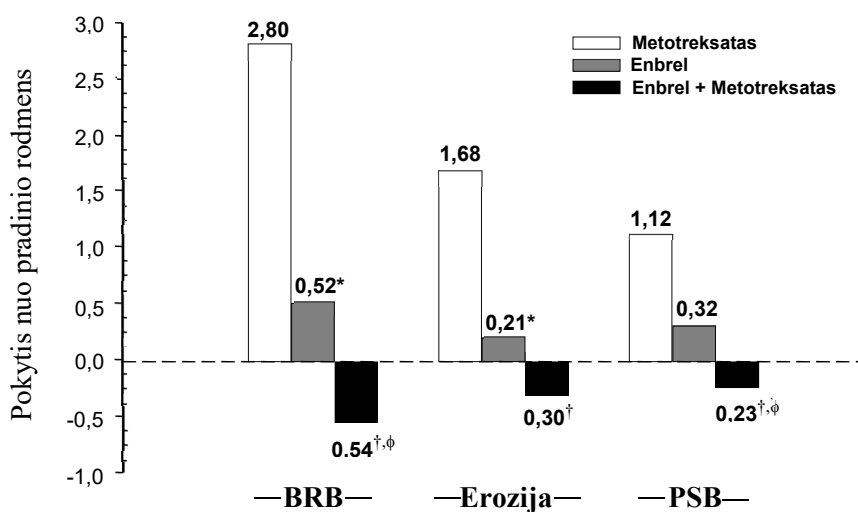
b: Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.

c: Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6

Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginus Enbrel + metotreksatas su metotreksatu, o ϕ = p < 0,05 Enbrel + metotreksatas, palyginus su Enbrel.

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis Enbrel vartojusių grupėje, palyginus su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei vienas ar kitas vaistinis preparatas (žr. paveikslą žemiau).

Radiografinis progresavimas: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = $p < 0,05$ lyginant Enbrel su metotreksatu, [†] = $p < 0,05$ lyginant Enbrel + metotreksatas su metotreksatu ir ϕ = $p < 0,05$ lyginant Enbrel + metotreksatas su Enbrel

Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir Enbrel monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonių, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien Enbrel ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; $p < 0,05$). Skirtumas tarp vien Enbrel ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Pacientų, tyrimo metu baigusį visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklu metodu placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg Enbrel du kartus per savaitę. 8-ą gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų Enbrel vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašus; 16-ą gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta.

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Enbrel veiksmingumas vertintas randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu. 18-70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištinusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) *arthritis mutilans*; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai. Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du

kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai aklam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atviraime išplėstiniame tyrime.

Klinikinis atsakas pateikiamas procentais ligonių, kuriems pasireiškė ARK 20, 50 ir 70 atsakas ir psoriazinio artrito atsako kriterijų (PsARK) pagerėjimas. Rezultatai pateikiami lentelėje.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu, rezultatai

Psoriazinio artrito atsakas	Ligonių procentas	
	Placebas (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
<u>ARK 20</u>		
3 mėn.	15	59 ^b
6 mėn.	13	50 ^b
<u>ARK 50</u>		
3 mėn.	4	38 ^b
6 mėn.	4	37 ^b
<u>ARK 70</u>		
3 mėn.	0	11 ^b
6 mėn.	1	9 ^c
<u>PsARK</u>		
3 mėn.	31	72 ^b
6 mėn.	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel į poodį du kartus per savaitę.

b: $p < 0,001$, Enbrel lyginant su placebo.

c: $p < 0,01$, Enbrel lyginant su placebo.

Ligoniams, sergantiems psoriaziniu artritu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (4 savaitė) ir išliko 6 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Enbrel poveikis buvo daug geresnis nei placebo vertinant pagal visus kriterijus ($p < 0,001$); atsakas buvo panašus ir gydant deriniu su metotreksatu, ir be jo. Psoriaziniu artritu sergantiems ligoniams gyvenimo kokybė buvo vertinta kiekvieno vizito metu naudojant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Visiems psoriaziniu artritu sergantiems bei Enbrel gydomiems pacientams, lyginant su placebo, kiekvieno vizito metu buvo užfiksuoti žymiai pagerėję neįgalumo indekso balai ($p < 0,001$).

Psoriazinio artrito tyrimo metu buvo vertinami radiografiniai pokyčiai. Rankų ir riešų rentgenogramos buvo atliekamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Bendrų ryškumo balų (BRB) pokyčiai po 12 mėnesių pateikti toliau esančioje lentelėje. Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonių, kuriems liga po 12 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 73 % ir 47 %, $p \leq 0,001$). Enbrel poveikis pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas antrus metus, radiografiniam progresavimui išliko. Simetriniu poliartritu sergantiems pacientams pastebėtas periferinių sąnarių ligų progresavimo lėtėjimas.

Vidutinis (SP) pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais ryškumo balais

Laikas	Placebas (n = 104)	Etanerceptas (n = 101)
12-tas mėnuo	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SP = standartinė paklaida.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel vartojimas dvigubai aklo tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki dvejų metų.

Enbrel veiksmingumo įrodymų, gydant ligonius, sergančius į ankilozinį spondilitą panašia ir *arthritis mutilans* psoriazine artropatija, nepakanka dėl nedidelio tiriamųjų, dalyvavusių tyrime, skaičiaus.

Ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių ligonių gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi ligonių, sergančių ankiloziniu spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu

Enbrel veiksmingumas gydant ligonius, sergančius ankiloziniu spondilitu, vertintas pagal trijų randomizuotų, dvigubai aklių tyrimų rezultatus, palyginus gydymą 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę su placebo vartojimu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 401 ligonis, iš jų 203 buvo gydomi Enbrel. Didžiausiam iš šių tyrimų (n = 277) dalyvavo pacientai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, sergantys aktyviu ankiloziniu spondilitu, vizualinėje analogijų skalėje (VAS) vertintu ≥ 30 balų pagal rytinio sąstingio vidutinę trukmę ir intensyvumą plus apibūdinamu ≥ 30 VAS balų pagal bent 2 iš šių trijų kriterijų: bendrą paciento įvertinimą, vidutinį įvertinimą VAS balais pagal naktinius ir bendruosius nugaros skausmus, 10-ies atsakymų į vonios ankilozinio spondilito funkcinio indekso (VASFI) (angl. *BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) klausimus balų vidurkį. Pacientai, kurie vartojo ligos eigą modifikuojančius priešreumatinčius preparatus, NVNU ar kortikosteroidus, galėjo tęsti vartojimą nekeisdami dozės. Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys visiška stuburo ankiloze. 138 pacientams 6 mėnesius du kartus per savaitę po oda buvo suleidžiama po 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo.

Pirminis veiksmingumas (ASV 20) – tai ≥ 20 % pagerėjusi mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenų būklė (įvertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, VASFI ir uždegimas), o likusio domeno būklė nepablogėjusi. ASV 50 ir 70 vertinimui, reiškančiam atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimą, buvo naudoti tie patys kriterijai.

Palyginti su placebo, vartojant Enbrel būklė pastebimai pagerėjo per dvi pirmąsias preparato vartojimo savaites pagal ASV 20, ASV 50 ir ASV 70 kriterijus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys ankiloziniu spondilitu, rezultatai		
	Ligonų %	
Poveikis pacientams, kurie serga ankiloziniu spondilitu	Placebas n=139	Enbrel n=138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel lyginant su placebo		
b: p = 0,002, Enbrel lyginant su placebo		

Ligoniams, sergantiems ankilozinio spondilitu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (2 savaitė) ir truko 6 preparato vartojimo mėnesius. Poveikis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar pacientas tyrimo pradžioje vartojo kartu kitus vaistinius preparatus, ar ne.

Kitų dviejų mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirto dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankilozinio spondilitu sergantys ligoniai, metu 50 mg Enbrel (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimo vieną kartą per savaitę saugumas ir veiksmingumas buvo palyginti su 25 mg Enbrel vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Enbrel veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savaičių atsitiktinių imčių dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinta 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat pacientų atsakas į bent du NVNU turėjo būti nepakankamas arba jie turėjo šių vaistų netoleruoti. Atliekant dvigubai aklą tyrimą pacientams 12 savaičių buvo skiriama 50 mg Enbrel per savaitę arba placebo. Pirminis veiksmingumo rodmuo (ASV 40) – 40 % pagerėjusi bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domėnų būklė ir nepablogėjusi likusio domėno būklė. Po dvigubai aklo tyrimo laikotarpio visiems pacientams atviru būdu skirta 50 mg Enbrel per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitėmis atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

Palyginti su placebo, Enbrel lėmė statistiškai reikšmingą ASV 40, ASV 20 ir ASV 5/6 pagerėjimą. Taip pat smarkiai pagerėjo ASV dalinė remisija ir BASLAI 50. 12 savaitės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Placebu kontroliuojamo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė išraiška

Dvigubai aklo tyrimo klinikinis atsakas 12 savaitę	Placebas N = 106–109*	Enbrel N = 103–105*
ASV** 40	15,7	32,4 ^b
ASV 20	36,1	52,4 ^c
ASV 5/6	10,4	33,0 ^a
ASV dalinė remisija	11,9	24,8 ^c
BASLAI***50	23,9	43,8 ^b

*Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų.

**ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

****Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

Tarp Enbrel ir placebo, atitinkamai a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ir c: $< 0,05$.

Po 12 savaičių nustatytas statistiškai reikšmingas Enbrel vartojančių pacientų kryžmeninio klubo sąnario SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) indekso pagerėjimas, išmatuotas MRT. Pakoreguotasis vidutinis pokytis, palyginti su tyrimo pradžia, Enbrel grupėje buvo 3,8 (n = 95), o placebo grupėje – 0,8 (n = 105) ($p < 0,001$). 104 savaitę MRT tyrimu nustatytas vidutinis įvertinimo pagal SPARCC skalę pokytis nuo pradinio rodmens visiems Enbrel gydytiems tiriamiesiems buvo 4,64 vertinant kryžmeninį klubo sąnarį (n = 153) ir 1,40 vertinant stuburą (n = 154).

Vartojant Enbrel, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistiškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų pagerėjimas, įskaitant BASFI (ankilozinio spondilito funkcinis indeksas *Bath*), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

nr-AxSpa pacientų, vartojusių Enbrel, klinikinis atsakas buvo akivaizdus per pirmąjį vizitą (po 2 savaitė) ir išliko visus 2 gydymo metus. Visą 2 metų gydymo laikotarpį išliko taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinių funkcijų pagerėjimas. Remiantis 2 metų duomenimis naujų saugumo problemų nustatyta. Iki 104 savaitės 8 tiriamiesiems pasireiškė stuburo rentgenologiniu tyrimu nustatytas abipusis progresavimas iki 2 laipsnio pagal modifikuotą Niujorko radiologinį laipsniavimą, rodantis ašinę spondiloartropatiją.

2-asis tyrimas

Šiuo daugiacentriu, atviruoju, 4-osios fazės, 3 periodų tyrimu vertintas gydymo Enbrel nutraukimas ir pakartotinis skyrimas pacientams, sergantiems aktyviu nr-AxSpa, kuriems buvo nustatytas tinkamas atsakas (neaktyvi liga, apibūdinta kaip mažesnė nei 1,3 C reaktyviojo baltymo (CRB) vertė pagal ankilozinio spondilito ligos aktyvumo skalę (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS)) po 24 gydymo savaitė.

1-ojo periodo metu 209 suaugę (18–49 metų amžiaus) pacientai, kuriems atrankos vizito metu nustatytas aktyvus nr-AxSpa, kurie apibūdinti kaip atitinkantys tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo (angl. *Assessment of SpondyloArthritis Society*, ASAS) ašinio spondiloartrito klasifikacijos kriterijus (bet neatitinkantys modifikuotą Niujorko AS kriterijų), kuriems nustatyta teigiamų MRT radinių (aktyvus uždegimas, stebimas MRT, kuris, labai tikėtina, rodo sakroilitą, susijusį su SpA) ir (arba) kurių teigiamas djCRB tyrimas (apibūdintas kaip didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo [djCRB] vertė >3 mg/l) bei kuriems pasireiškia aktyvių simptomų, apibūdintų kaip 2,1 arba didesnė CRB vertė pagal ASDAS, 24 savaites atviruoju būdu gavo 50 mg Enbrel per savaitę kartu su stabilia bazinio NVNU optimaliai toleruojama doze uždegimui gydyti. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. 24-ąją savaitę 119 (57 %) pacientų nustatyta neaktyvi liga ir pradėtas 2-asis periodas – 40 savaitė trukmės neįgyvendinimo fazė, kurios metu tiriamieji nustojo vartoti etanerceptą, tačiau tęsė gydymą baziniu NVNU. Pirminis veiksmingumo rodmuo buvo paūmėjimo pasireiškimas (apibūdintas kaip 2,1 arba didesnis eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal ASDAS) per 40 savaitė po Enbrel vartojimo nutraukimo. Pacientai, patyrę paūmėjimą, vėl gavo gydymą 50 mg Enbrel kas savaitę dar 12 savaitė (3-iasis periodas).

2-uoju periodu pacientų, patyrusių ≥ 1 paūmėjimą, proporcinė dalis padidėjo nuo 22 % (25/112) 4-ąją savaitę iki 67 % (77/115) 40-ąją savaitę. Iš viso 75 % (86/115) pacientų bet kuriuo metu per 40 savaitė Enbrel neįgyvendinimo laikotarpį patyrė paūmėjimą.

Pagrindinis antrinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti laiką iki paūmėjimo Enbrel neįgyvendinimo laikotarpiu ir papildomai palyginti laiką iki paūmėjimo su 1-ojo tyrimo pacientų, atitikusių 2-ojo tyrimo neįgyvendinimo fazės pradžios reikalavimus ir tęsusių gydymą Enbrel, duomenimis.

Laiko iki paūmėjimo trukmės mediana neįgyvendinant Enbrel buvo 16 savaitė (95 % PI: 13–24 savaitės). 1-ojo tyrimo metu mažiau kaip 25 % pacientų, nenutraukusių gydymo, patyrė paūmėjimą per 40 savaitė laikotarpį, atitinkantį 2-ojo tyrimo 2-ąjį periodą. Laikas iki paūmėjimo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis tiriamiesiems, nutraukusiems gydymą Enbrel (2-ajame tyrime), palyginti su tiriamaisiais, kurie nuolat vartojo etanerceptą (1-ajame tyrime); $p < 0,0001$.

Iš 87 pacientų, pradėjusių 3-iojo periodo gydymą ir vėl kas savaitę vartojusių 50 mg Enbrel 12 savaitė, 62 % (54/87) vėl nustatyta neaktyvi liga, o 50 % iš jų ji nustatyta per 5 savaites (95 % PI: 4–8 savaitės).

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti Enbrel pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“ yra tie ligoniai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Enbrel veiksmingumas su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant Enbrel ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo Enbrel saugumas ir veiksmingumas tirtas keturiuose randomizuotuose, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Svarbiausias veiksmingumo rodmuo visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12-tą preparato vartojimo savaitę PPSI buvo 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, lyginant su pradžioje buvusiu būkle).

Pirmame tyrime, kuris buvo antros fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokštelinė psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Iš šimto dvylikos (112) pacientų atsitiktiniu būdu parinkti asmenys 24 savaites du kartus per savaitę vartojo po 25 mg Enbrel dozę (n = 57) arba placebo (n = 55).

Antrame tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir pirmame tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Enbrel šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų Enbrel dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

Trečiame tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir antrame tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg Enbrel dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviru būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę.

Ketvirtame tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir antrame ir trečiame tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg Enbrel arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaičių, po to atviru būdu visi pacientai dar 12 savaičių vartojo 50 mg Enbrel dozę kartą per savaitę.

Pirmame tyrime žymiai didesnam Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (30 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginus su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). Dvidešimt ketvirtą savaitę Enbrel vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginus su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi antro, trečio ir ketvirto tyrimų duomenys pateikti žemiau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

Atsakas (%)	-----2 tyrimas-----				-----3 tyrimas-----				-----4 tyrimas-----		
	Place- bas n = 166 12 sav.	-----Enbrel-----				Place- -bas n = 193 12 sav.	-----Enbrel-----		Place- bas n = 46 12 sav.	-----Enbrel---	
		25 mg du kartus per savaitę n = 16 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 16 24 sav. ^a	50 mg du kartus per savaitę n = 164 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 164 24 sav. ^a		25 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.		50 mg kartą per savaitę n = 96 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 90 24 sav. ^a
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
SBDV ^b , aiškus arba beveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 palyginus su placebo

- Antrame ir ketvirtame tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg Enbrel kartą per savaitę.
- Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems Enbrel, palyginus su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

Antrame tyrime buvo gydymo nutraukimo periodas: ligoniai, kurių PPSI dvidešimt ketvirtą savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireiškė atoveiksmio reakcija (PPSI ≥ 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo pakartojimas yra naudingas.

Trečiame tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems dvyliktą savaitę dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 ir toliau gerėjo tarp 12-36 savaitės.

Ketvirtame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (38 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) (p < 0,0001). 50 mg dozę vieną kartą per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir dvidešimt ketvirtą savaitę 71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirų tyrimų, kuriuose Enbrel buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkretaus paciento poreikiais.

Antikūnai prieš Enbrel

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai nebuvo neutralizuojantys ir bendrai buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Klinikinių tyrimų metu tiriamiesiems, iki 12 mėnesių vartojusiems patvirtintas etanercepto dozės, bendras antikūnų prieš etanerceptą susidarymas siekė apie 6 % reumatoidiniu artritu, 7,5 % psoriazinio artritu, 2 % ankiloziniu spondilitu, 7 % psoriaze, 9,7 % vaikų ir paauglių psoriaze ir 4,8 % idiopatinio jaunatviniu (juveniliniu) artritu sergantiems tiriamiesiems.

Numatoma, kad ilgalaikiuose (iki 3,5 metų trukmės) tyrimuose tiriamųjų, kurių organizme susidarys antikūnų prieš etanerceptą, dalis laikui bėgant didės. Vis dėlto dėl trumpalaikio pobūdžio kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis paprastai sudarė mažiau kaip 7 % reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergantiems tiriamiesiems.

Ilgalaikio psoriazės tyrimo metu, pacientams 96 savaites vartojant 50 mg du kartus per savaitę, kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis buvo maždaug 9 %.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Enbrel saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimu, kuriame dalyvavo 69 vaikai, sergantys poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), kurio pradžia buvo įvairi. Į tyrimą buvo priimti nuo 4 iki 17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu, kuriems pasireiškė atsparumas gydymui metotreksatu arba pacientai tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo pastovią vieno nesteroidinio vaistinio preparato nuo uždegimo dozę ir (arba) prednizoloną (< 0,2 mg/kg kūno svorio per parą arba ne daugiau kaip 10 mg). Pirmoje tyrimo dalyje visiems pacientams du kartus per savaitę buvo leidžiama po 0,4 mg/kg (didžiausia vienkartinė 25 mg dozė) Enbrel po oda. Antroje tyrimo dalyje 90-tą tyrimo parą pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir toliau 4 mėnesius vartojo Enbrel ar placebo ir buvo vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas buvo įvertintas pagal jaunatvinio reumatoidinio artrito *ACR Pedi 30*, pagal kurį mažiausiai trys iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų turi pagerėti $\geq 30\%$, o pablogėti $\geq 30\%$ gali ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų, įskaitant, aktyvaus uždegimo apimtų sąnarių skaičių, judesių ribotumą, gydytojo ir ligonio/tėvų atliktą bendros būklės įvertinimą, funkcinį įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG). Buvo laikoma, kad liga paūmėja, kai $\geq 30\%$ pablogėja trys iš šešių ir $\geq 30\%$ pagerėja ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų ir paūmėja mažiausiai dviejų sąnarių aktyvus uždegimas.

Pirmoje tyrimo dalyje klinikinis atsakas pasireiškė 51 iš 69 pacientų (74 %) ir jie perėjo į antrąją tyrimo dalį. Antroje tyrimo dalyje ligos paūmėjimas pasireiškė 6 iš 25 Enbrel vartojusių pacientų (24 %), palyginti su 20 iš 26 (77 %), vartojusių placebo ($p = 0,007$). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo ≥ 116 parų pacientams, kurie vartojo Enbrel, ir 28 paros pacientams, kurie vartojo placebo. Kelių pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 90-tą parą ir kurie perėjo į antrąjį tyrimo dalį toliau vartojo Enbrel, būklė nuo 3-io iki 7-to mėnesio ir toliau gerėjo, o pacientų, kurie vartojo placebo, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo Enbrel iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos Enbrel (n = 103), gydymo Enbrel kartu su metotreksatu (n = 294) arba monoterapijos metotreksatu (n = 197) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (n = 127) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg Enbrel doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko *ACR Pedi* 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo Enbrel, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti Enbrel po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę Enbrel vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai Enbrel vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip $\geq 30\%$ pablogėjimas bent 3 iš 6 *ACR Pedi* komponentų ir $\geq 30\%$ pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo Enbrel vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo Enbrel poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą Enbrel, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos Enbrel dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Enbrel veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. *static Physicians' Global Assessment, PGA*) balas ≥ 3 , kuris apima $\geq 10\%$ kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. *Psoriasis Area and Severity Index, PASI*) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminio poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaitių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel arba placebo. 12 savaitę didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti Enbrel (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

	Enbrel 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PPSI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas

a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PASI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti Enbrel. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos Enbrel 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęstiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė Enbrel vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermenitinės analizės (ELISA) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Absorbcija

Etanerceptas, suleistas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absoliutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato leidžiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams suleidus po oda vienkartinę 25 mg Enbrel dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{max} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{min} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis $AUC - 297 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$. Atviru būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Ankliziniu spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto pusiausvyros apykaitos AUC , vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug 0,066 l/val. ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams (0,11 l/val.). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankiloziniu spondilitu arba plokšteline psoriaze, Enbrel farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdaus klirensa prisotinimo visoje dozavimo kitimo srityje nepastebėta.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyvaus žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus įtaka buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinį etanercepto koncentracijos kraujo serume tyrimą. 65-87 metų ligonių klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašus kaip ir jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatinio jaunatviniu artritu

69 jaunatviniu idiopatinio poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4-17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio Enbrel dozė. Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10-17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 mcg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas,

kurios buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių Enbrel tyrimų metu nenustatytas toksinis dozę ribojantis poveikis ar toksiškumas veikiamam organui. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad Enbrel nepasižymi genotoksinio poveikiu. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su Enbrel neatlikta dėl graužikų organizme susidarantių neutralizuojančių antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms suleidus vienkartinę 2000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1000 mg/kg dozę į veną, Enbrel nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišto. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę leidžiamas po oda 15 mg/kg Enbrel nesukėlė toksinio dozę ribojančio poveikio ar toksiškumo organui-taikiniui. Suleidus tokią dozę, AUC apibrėžiančios vaistinio preparato koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Manitolis (E421)
Sacharozė
Trometamolis

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Nesuvartotas tirpalas iki 25 °C temperatūroje cheminiu ir fizikiniu požiūriu išlieka stabilus 6 valandas po paruošimo. Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vartojama ne iš karto, atsakomybė už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas tenka vartotojui, bet įprastai galima laikyti ne ilgiau kaip 6 valandas 25 °C temperatūroje, nebent tirpalas paruoštas kontroliuojamomis ir pripažintomis aseptikos sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Enbrel galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus stiklo (2 ml I tipo) flakonai, užkimšti guminiu kamščiu, padengtu aliuminiu ir nuplėšiamu plastikiniu dangteliu. Enbrel tiekiamas kartu su injekciniu vandeniu užpildytais I tipo stiklo švirkštais. Švirkšto dangtelio sudėtyje yra sauso natūraliojo kaučiuko (latekso) (žr. 4.4 skyrių). Dėžutėje yra 4, 8 arba 24 flakonai su Enbrel, 4, 8 arba 24 tirpikliu užpildyti švirkštai, 4, 8 arba 24 adatos, 4, 8 arba 24 flakonų adapteriai ir 8, 16 arba 48 tamponai, suvilgyti spiritu. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo ir ruošimo instrukcija

Prieš vartojimą Enbrel paruošiamas su 1 ml injekcinio vandens ir suleidžiamas po oda. Enbrel sudėtyje nėra antibakterinio konservanto, todėl paruoštą tirpalą reikia suleisti kuo greičiau ir ne vėliau kaip per 6 valandas po paruošimo. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabalėlių, dribsnių ar dalelių. Flakone gali likti baltų putų – tai normalu. Jeigu visi milteliai flakone neištirpsta per 10 minučių, Enbrel vartoti draudžiama. Tokiu atveju paimkite naują flakoną ir paruoškite iš naujo.

Išsamią Enbrel flakono turinio ruošimo ir vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. vasario 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. lapkričio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Viename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) žinduolių ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas, arba blyškiai rudas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Enbrel kartu su metotreksatu vartojamas suaugusių žmonių vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jį vartoti draudžiama), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Enbrel monoterapiją tuo atveju, kai ligonis metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Enbrel taip pat galima gydyti suaugusius ligonius, sergančius sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritą, kurie anksčiau metotreksato nevartojo.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Enbrel mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams nuo 2 metų ir paaugliams, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Psoriazinis artritas

Suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, kai prieš tai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams Enbrel pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu ir kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba šiuos preparatus vartoti draudžiama, arba pacientas jų netoleruoja.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkminga arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enbrel skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – reumatoidinio, jaunatvinio idiopatinio, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, plokštelinės psoriazės arba vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Enbrel gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Tiekiamas 10 mg, 25 mg ir 50 mg stiprumo Enbrel.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojamą 25 mg Enbrel dozę leisti du kartus per savaitę. Įrodyta, kad alternatyvus vartojimo būdas – 50 mg vieną kartą per savaitę – taip pat yra saugus ir veiksmingas (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė yra 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Visoms aukščiau nurodytoms indikacijoms prieinami duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 25 mg Enbrel dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaitių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Enbrel reikia vartoti iki 24 savaitių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaitių poveikis nepasireiškia, tolimesnį preparato vartojimą reikia nutraukti. Jeigu pakartotinai skiriamas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytos gydymo trukmės. Vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Specialių grupių pacientai

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nebūtina. Dozavimas ir vartojimas toks pat kaip 18-64 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Enbrel dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal kūno svorį. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg, reikia tiksliai nustatyti dozę pagal mg/kg, naudojant miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui ar miltelius injekciniam tirpalui (žr. toliau pateiktas dozes konkrečioms indikacijoms). Pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima dozuoti preparatą naudojant fiksuota doze užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3-4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvarsčius reikia nutraukti.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartojimui vaikų, kurie serga JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2-3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2-3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaitių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Enbrel leidžiamas po oda (žr. 6.6 skyrių).

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Išsamios instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio grėsmė.

Enbrel nereikėtų pradėti vartoti, jei sergama aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento dokumentuose reikia aiškiai užrašyti (arba nurodyti) paskirto vaistinio preparato sugalvotą pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Enbrel, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Ligonių, kuriems vartojant Enbrel vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Enbrel vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Enbrel saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Enbrel skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Enbrel gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdant gydymą Enbrel, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriantys

asmenys turi atsižvelgti į tai, kad turberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Enbrel pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdant skirti Enbrel ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Enbrel naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Enbrel metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinantį kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant Enbrel. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Enbrel pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Enbrel reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistinėmis preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Enbrel vartojimas ir skirtas efektyvus priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Enbrel vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Enbrel reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Enbrel ir anakinros vartojimas, palyginus su vien Enbrel vartojimu, susijęs su sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos pavojumi. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Enbrel ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešama apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant Enbrel. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Enbrel vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Užpildyto švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra latekso (sausos natūralios gumos), galinčio sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas ruošiantiems preparatą asmenims arba vartojantiems Enbrel pacientams, kurie yra (arba gali būti) jautrūs lateksui.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant Enbrel, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 Enbrel vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Enbrel vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Vaistui esant rinkoje, nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės ligoniais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti ligoniai. Preparatui esant rinkoje, TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydymą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Preparatui esant rinkoje, nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiesiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiaus), įskaitant Enbrel. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant Enbrel, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Preparatui esant rinkoje, Enbrel gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksniai, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus, Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvosios vakcinos neskirti gydymo Enbrel metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems Enbrel. Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiesiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriaziniu artritu sirgusių bei Enbrel vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems

pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais Enbrel. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Enbrel gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pranešta, kad retai ligoniams, vartojantiems Enbrel, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Enbrel ligoniui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Enbrel vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai iširti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Enbrel vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Enbrel, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją) atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas Enbrel poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėdant Enbrel vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad Enbrel, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Enbrel derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ilgalaikio Enbrel vartojimo kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato saugumas netirtas.

Enbrel vartojimas kartu su kitais sisteminio poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinė patirtis yra maža.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Enbrel pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad ligoniams, vartojantiems Enbrel (pažymint arba ne ir kitus nustatytus ligą skatinančius veiksnius), SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (< 0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo Enbrel, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant Enbrel stazinis širdies nepakankamumas gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

2 fazės randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant Enbrel arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, Enbrel nebuvo veiksmingas, o Enbrel gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl nereikėtų Enbrel skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojai turi atsargiai skirti Enbrel pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai Enbrel vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad Enbrel veiksmingas gydant Vegenerio granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgdavo pacientai, gydyti Enbrel negu placebo. Enbrel Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo diabeto, pradėjus vartoti Enbrel, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp Enbrel vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą Enbrel, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepėjimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. Vakcinacija, viršuje).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems kartu Enbrel ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau, nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi Enbrel ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien Enbrel (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu Enbrel ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta Enbrel. Pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik Enbrel arba sulfasalaziną. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfasalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, Enbrel nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu. Apie vakcinaciją – žr. 4.4 skyrių.

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp vaistų nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Vaisingo amžiaus moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Enbrel metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai, jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n = 370$) ar kitais TNF antagonistais ($n = 164$) nebuvo (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus skalidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto ($n = 425$) ir nebiologinių vaistų ($n = 3497$) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, pakoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0.79-1.90; patikslintas ŠS = 0.96, 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Enbrel nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta Enbrel, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaitių po motinos suvartotos paskutinės Enbrel dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato suleidus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiškių serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcinei elgsenai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enbrel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, Enbrel, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų Enbrel. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių (limfoma) vėžį.

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant Enbrel, retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinė infekcija (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir legionelių sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatiksinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkel ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kaposi sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija / anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacija, leidžianti įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Širdies sutrikimai			Stazinioo kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazė panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Glomerulonefritas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*	Pireksija				

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių Enbrel, įskaitant 231 pacientą, gydytą Enbrel ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnumas ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojoje populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 Enbrel vartojančių psoriaziniu artritu sergančių ligonių, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose

dalyvavo 351 ankiloziniu spondilitu sergantis pacientas, 6 Enbrel gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatinėmis ligomis ir vartojusiems Enbrel, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3-5 dienos. Daugumai Enbrel grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojė.

Kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % Enbrel gydytų pacientų, palyginus su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių Enbrel. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas, celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamas), gastroenteritas, B hepatitas, *herpes zoster*, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnumas buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad Enbrel ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaitių trukusių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių ligonių infekcijų dažnis Enbrel ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Enbrel vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, streptokokinis fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu vienam pacientui, sirgusiam psoriazinio artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusiu aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų Enbrel vartojimo savaitių (žr. 4.4 skyrių). Gydymas Enbrel gali padidinti ligonių, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant Enbrel nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeltas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų sukeltas infekcijas (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) bei atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių

Enbrel, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejų 100 pacientų per metus. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusė iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslintomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume daugybę kartų skirtingu metu buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių ligonių, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau Enbrel (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Ligonų, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir 4 % - placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir nė vieno - placebo grupėje) metodais. Ligoniams, gydytiems Enbrel, antikardiolipino antikūnų atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis Enbrel vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus; kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems Enbrel ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel, o 2 % (3 iš 139) ligonių pasireiškė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius $< 1000/\text{mm}^3$). Vienam ligoniui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į ligoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Kontroluojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažni).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažni).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu

Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiesiems. Šiame skyriuje aptariami skirtumai ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 2-18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kuriomis paprastai serga poliklinikoje besigydantys vaikai. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (žr. ir 4.4 skyrių), apendicitas, gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, I tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 4-17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo Enbrel (1 atviro tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnumas ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidaujamų reiškinų, vartojant Enbrel, pobūdis ir dažnumas pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinų buvo lengvi. Kai kurie nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų Enbrel, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje; tai galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų pacientui per metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo pacientui per metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo pacientui per metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo pacientui per metus).

Klinikiniais idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagų aktyvacijos atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų tyrimus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo apkrovimo 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui – 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą susileidusiam po 62 mg Enbrel po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Priešnuodžio Enbrel nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01.

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukkelto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginus su koncentracija nepažeistoje odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpūs TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpių dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jam specifiskų ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc sritis, panaudota konstruojant sulietą receptoriaus dimero baltymą, pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujo serume.

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame skyriuje pateikti keturių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų suaugusiųjų reumatoidinio artrito, vieno suaugusiųjų psoriazinio artrito, vieno suaugusiųjų ankilozinio spondilito, dviejų suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės, trijų jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio artrito bei vieno vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės tyrimų duomenys.

Suaugusieji, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas

Enbrel veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių tyrimu, atliktu dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu būdu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. Šešis mėnesius iš eilės du kartus per savaitę ligoniams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg Enbrel arba placebo. Šio kontroliuojamo tyrimo rezultatai pateikti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų ligonių, kurie buvo gydyti Enbrel, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: Enbrel 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: Enbrel 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus Enbrel su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

Po 3 ir 6 mėnesių būklė kaip ARK 70 atsakas įvertinta maždaug 15 % ligonių, gydytų Enbrel, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Ligoniams, gydytiems Enbrel, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1-2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių ligonių rodmenys buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Enbrel gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti neįgalumo, gyvybingumo, psichikos, bendrosios būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas trys

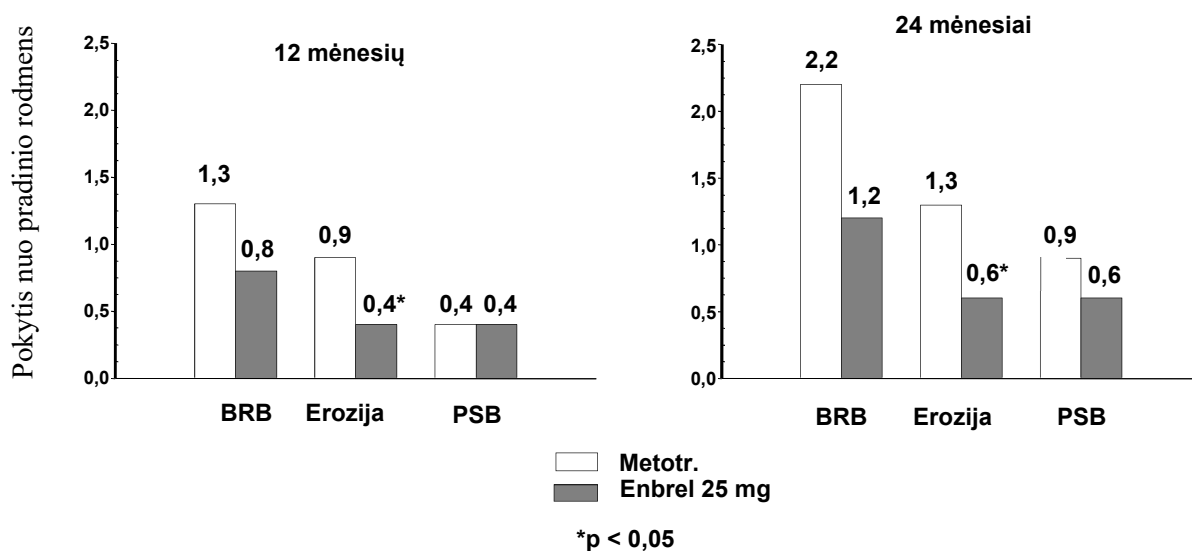
mėnesiai. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni Enbrel grupėje nei kontrolinėje grupėje.

Nutraukus Enbrel vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atviro tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą Enbrel atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirų pratęsto gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant Enbrel, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Enbrel ir metotreksato veiksmingumas lygintas trečiu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu tyrimu, kurio svarbiausiais tikslas buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (< 3 metus), kurie niekada neįvartojo metotreksato, būklę aklu radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg Enbrel. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savačių laikotarpiu vartojant 25 mg Enbrel, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje ligonių neįgalumas buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4-1,5. Vartojant 25 mg Enbrel 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % ligonių SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais ryškumo balais (BRB) ir jo sudedamosiomis dalimis – erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg Enbrel poveikis sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg Enbrel poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BRB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg Enbrel, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau paveiksle.

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir Enbrel arba metotreksatą vartojusių pacientų lyginamieji duomenys



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai) sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent vieno ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Ligoniai gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5-20 mg per savaitę, dozės mediana - 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Enbrel kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinių preparatų vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti apačioje esančioje

lentelėje). Gydytas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinis veiksmingumas po 12 mėnesių: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu

Vertinamas dydis	Metotreksatas (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK^a			
ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,ϕ}
ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,ϕ}
ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,ϕ}
LAS			
Pradinis balų skaičius ^b	5,5	5,7	5,5
Balų skaičius 52 savaitę ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
SVK			
Pradinis	1,7	1,7	1,8
52 savaitę	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Ligoniai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.

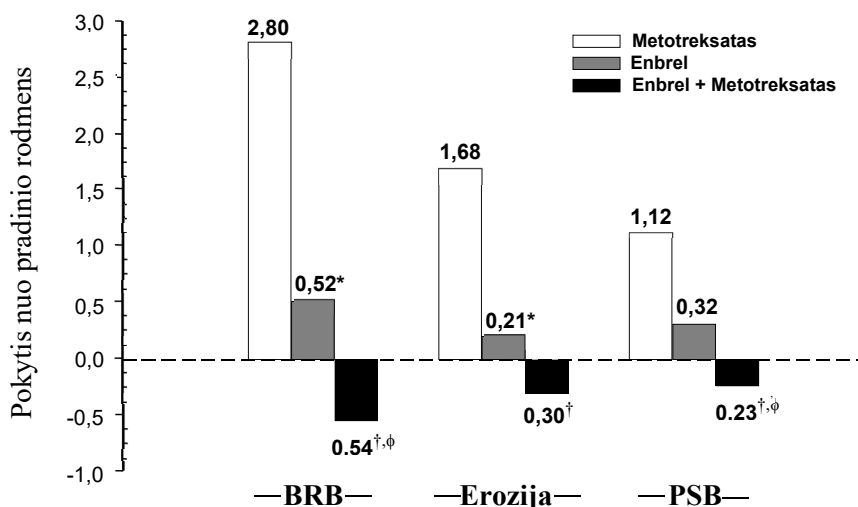
b: Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.

c: Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6

Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginus Enbrel + metotreksatas su metotreksatu, o ϕ = p < 0,05 Enbrel + metotreksatas, palyginus su Enbrel.

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis Enbrel vartojusių grupėje, palyginus su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei vienas ar kitas vaistinis preparatas (žr. paveikslą žemiau).

Radiografinis progresavimas: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = $p < 0,05$ lyginant Enbrel su metotreksatu,
† = $p < 0,05$ lyginant Enbrel + metotreksatas su metotreksatu ir $\phi = p < 0,05$
lyginant Enbrel + metotreksatas su Enbrel

Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir Enbrel monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonų, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien Enbrel ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; $p < 0,05$). Skirtumas tarp vien Enbrel ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Pacientų, tyrimo metu baigusių visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklu metodu placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg Enbrel du kartus per savaitę. 8-ą gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų Enbrel vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašus; 16-ą gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta.

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Enbrel veiksmingumas vertintas randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu. 18-70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištintusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) *arthritis mutilans*; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai. Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai aklam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atviraime išplėstiniame tyrimo.

Klinikinis atsakas pateikiamas procentais ligonių, kuriems pasireiškė ARK 20, 50 ir 70 atsakas ir psoriazinio artrito atsako kriterijų (PsARK) pagerėjimas. Rezultatai pateikiami lentelėje.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu, rezultatai

Psoriazinio artrito atsakas	Ligonių procentas	
	Placebas (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
<u>ARK 20</u>		
3 mėn.	15	59 ^b
6 mėn.	13	50 ^b
<u>ARK 50</u>		
3 mėn.	4	38 ^b
6 mėn.	4	37 ^b
<u>ARK 70</u>		
3 mėn.	0	11 ^b
6 mėn.	1	9 ^c
<u>PsARK</u>		
3 mėn.	31	72 ^b
6 mėn.	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel į poodį du kartus per savaitę.

b: $p < 0,001$, Enbrel lyginant su placebo.

c: $p < 0,01$, Enbrel lyginant su placebo.

Ligoniams, sergantiems psoriaziniu artritu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (4 savaitė) ir išliko 6 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Enbrel poveikis buvo daug geresnis nei placebo vertinant pagal visus kriterijus ($p < 0,001$); atsakas buvo panašus ir gydant deriniu su metotreksatu, ir be jo. Psoriaziniu artritu sergantiems ligoniams gyvenimo kokybė buvo vertinta kiekvieno vizito metu naudojant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Visiems psoriaziniu artritu sergantiems bei Enbrel gydomiems pacientams, lyginant su placebo, kiekvieno vizito metu buvo užfiksuoti žymiai pagerėję neįgalumo indekso balai ($p < 0,001$).

Psoriazinio artrito tyrimo metu buvo vertinami radiografiniai pokyčiai. Rankų ir riešų rentgenogramos buvo atliekamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Bendrų ryškumo balų (BRB) pokyčiai po 12 mėnesių pateikti toliau esančioje lentelėje. Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonių, kuriems liga po 12 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 73 % ir 47 %, $p \leq 0,001$). Enbrel poveikis pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas antrus metus, radiografiniam progresavimui išliko. Simetriniu poliartritu sergantiems pacientams pastebėtas periferinių sąnarių ligų progresavimo lėtėjimas.

Vidutinis (SP) pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais ryškumo balais

Laikas	Placebas (n = 104)	Etanerceptas (n = 101)
12-tas mėnuo	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SP = standartinė paklaida.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel vartojimas dvigubai aklo tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki dvejų metų.

Enbrel veiksmingumo įrodymų, gydant ligonius, sergančius į ankilozinį spondilitą panašia ir *arthritis mutilans* psoriazine artropatija, nepakanka dėl nedidelio tiriamųjų, dalyvavusių tyrime, skaičiaus.

Ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių ligonių gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi ligonių, sergančių ankiloziniu spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu

Enbrel veiksmingumas gydant ligonius, sergančius ankiloziniu spondilitu, vertintas pagal trijų randomizuotų, dvigubai aklų tyrimų rezultatus, palyginus gydymą 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę su placebo vartojimu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 401 ligonis, iš jų 203 buvo gydomi Enbrel. Didžiausiam iš šių tyrimų (n = 277) dalyvavo pacientai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, sergantys aktyviu ankiloziniu spondilitu, vizualinėje analogijų skalėje (VAS) vertintu ≥ 30 balų pagal rytinio sąstingio vidutinę trukmę ir intensyvumą plius apibūdinamu ≥ 30 VAS balų pagal bent 2 iš šių trijų kriterijų: bendrą paciento įvertinimą, vidutinį įvertinimą VAS balais pagal naktinius ir bendruosius nugaros skausmus, 10-ies atsakymų į vonios ankilozinio spondilito funkcinio indekso (VASFI) (angl. *BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) klausimus balų vidurkį. Pacientai, kurie vartojo ligos eigą modifikuojančius priešreumatinius preparatus, NVNU ar kortikosteroidus, galėjo tęsti vartojimą nekeisdami dozės. Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys visiška stuburo ankiloze. 138 pacientams 6 mėnesius du kartus per savaitę po oda buvo suleidžiama po 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo.

Pirminis veiksmingumas (ASV 20) – tai ≥ 20 % pagerėjusi mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenų būklė (įvertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, VASFI ir uždegimas), o likusio domeno būklė nepablogėjusi. ASV 50 ir 70 vertinimui, reiškiančiam atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimą, buvo naudoti tie patys kriterijai.

Palyginti su placebo, vartojant Enbrel būklė pastebimai pagerėjo per dvi pirmąsias preparato vartojimo savaites pagal ASV 20, ASV 50 ir ASV 70 kriterijus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys ankiloziniu spondilitu, rezultatai		
	Ligonų %	
Poveikis pacientams, kurie serga ankiloziniu spondilitu	Placebas n=139	Enbrel n=138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel lyginant su placebo		
b: p = 0,002, Enbrel lyginant su placebo		

Ligoniams, sergantiems ankiloziniu spondilitu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (2 savaitė) ir truko 6 preparato vartojimo mėnesius. Poveikis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar pacientas tyrimo pradžioje vartojo kartu kitus vaistinius preparatus, ar ne.

Kitų dviejų mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirto dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys ligoniai, metu 50 mg Enbrel (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimo vieną kartą per savaitę saugumas ir veiksmingumas buvo palyginti su 25 mg Enbrel vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Enbrel veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savaičių atsitiktinių imčių dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinta 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat pacientų atsakas į bent du NVNU turėjo būti nepakankamas arba jie turėjo šių vaistų netoleruoti. Atliekant dvigubai aklą tyrimą pacientams 12 savaičių buvo skiriama 50 mg Enbrel per savaitę arba placebo. Pirminis veiksmingumo rodmuo (ASV 40) – 40 % pagerėjusi bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domėnų būklė ir nepablogėjusi likusio domėno būklė. Po dvigubai aklo tyrimo laikotarpio visiems pacientams atviru būdu skirta 50 mg Enbrel per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitėmis atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

Palyginti su placebo, Enbrel lėmė statistiškai reikšmingą ASV 40, ASV 20 ir ASV 5/6 pagerėjimą. Taip pat smarkiai pagerėjo ASV dalinė remisija ir BASLAI 50. 12 savaitės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Placebu kontroliuojamo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė išraiška

Dvigubai aklo tyrimo klinikinis atsakas 12 savaitę	Placebas N = 106–109*	Enbrel N = 103–105*
ASV** 40	15,7	32,4 ^b
ASV 20	36,1	52,4 ^c
ASV 5/6	10,4	33,0 ^a
ASV dalinė remisija	11,9	24,8 ^c
BASLAI***50	23,9	43,8 ^b

*Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų.

**ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

****Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

Tarp Enbrel ir placebo, atitinkamai a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ir c: $< 0,05$.

Po 12 savaičių nustatytas statistiškai reikšmingas Enbrel vartojančių pacientų kryžmeninio klubo sąnario SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) indekso pagerėjimas, išmatuotas MRT. Pakoreguotasis vidutinis pokytis, palyginti su tyrimo pradžia, Enbrel grupėje buvo 3,8 ($n = 95$), o placebo grupėje – 0,8 ($n = 105$) ($p < 0,001$). 104 savaitę MRT tyrimu nustatytas vidutinis įvertinimo pagal SPARCC skalę pokytis nuo pradinio rodmens visiems Enbrel gydytiems tiriamiesiems buvo 4,64 vertinant kryžmeninį klubo sąnarį ($n = 153$) ir 1,40 vertinant stuburą ($n = 154$).

Vartojant Enbrel, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistiškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų pagerėjimas, įskaitant BASFI (ankilozinio spondilito funkcinis indeksas *Bath*), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

nr-AxSpa pacientų, vartojusių Enbrel, klinikinis atsakas buvo akivaizdus per pirmąjį vizitą (po 2 savaičių) ir išliko visus 2 gydymo metus. Visą 2 metų gydymo laikotarpį išliko taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinių funkcijų pagerėjimas. Remiantis 2 metų duomenimis naujų

saugumo problemų nenustatyta. Iki 104 savaitės 8 tiriamiesiems pasireiškė stuburo rentgenologiniu tyrimu nustatytas abipusis progresavimas iki 2 laipsnio pagal modifikuotą Niujorko radiologinį laipsniavimą, rodantis ašinę spondiloartropatiją.

2-asis tyrimas

Šiuo daugiacentriu, atviruoju, 4-osios fazės, 3 periodų tyrimu vertintas gydymo Enbrel nutraukimas ir pakartotinis skyrimas pacientams, sergantiems aktyviu nr-AxSpa, kuriems buvo nustatytas tinkamas atsakas (neaktyvi liga, apibūdinta kaip mažesnė nei 1,3 C reaktyviojo baltymo (CRB) vertė pagal ankilozinio spondilito ligos aktyvumo skalę (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) po 24 gydymo savaitių.

1-ojo periodo metu 209 suaugę (18–49 metų amžiaus) pacientai, kuriems atrankos vizito metu nustatytas aktyvus nr-AxSpa, kurie apibūdinti kaip atitinkantys tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo (angl. *Assessment of SpondyloArthritis Society*, ASAS) ašinio spondiloartrito klasifikacijos kriterijus (bet neatitinkantys modifikuotą Niujorko AS kriterijų), kuriems nustatyta teigiamų MRT radinių (aktyvus uždegimas, stebimas MRT, kuris, labai tikėtina, rodo sakroilitą, susijusį su SpA) ir (arba) kurių teigiamas djCRB tyrimas (apibūdintas kaip didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo [djCRB] vertė >3 mg/l) bei kuriems pasireiškia aktyvių simptomų, apibūdintų kaip 2,1 arba didesnė CRB vertė pagal ASDAS, 24 savaites atviruoju būdu gavo 50 mg Enbrel per savaitę kartu su stabilia bazinio NVNU optimaliai toleruojama doze uždegimui gydyti. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. 24-ąją savaitę 119 (57 %) pacientų nustatyta neaktyvi liga ir pradėtas 2-asis periodas – 40 savaitių trukmės neįvertinimo fazė, kurios metu tiriamieji nustojo vartoti etanerceptą, tačiau tęsė gydymą baziniu NVNU. Pirminis veiksmingumo rodmuo buvo paūmėjimo pasireiškimas (apibūdintas kaip 2,1 arba didesnis eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal ASDAS) per 40 savaitių po Enbrel vartojimo nutraukimo. Pacientai, patyrę paūmėjimą, vėl gavo gydymą 50 mg Enbrel kas savaitę dar 12 savaitių (3-iasis periodas).

2-uoju periodu pacientų, patyrusių ≥ 1 paūmėjimą, proporcinė dalis padidėjo nuo 22 % (25/112) 4-ąją savaitę iki 67 % (77/115) 40-ąją savaitę. Iš viso 75 % (86/115) pacientų bet kuriuo metu per 40 savaitių Enbrel neįvertinimo laikotarpį patyrė paūmėjimą.

Pagrindinis antrinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti laiką iki paūmėjimo Enbrel neįvertinimo laikotarpiu ir papildomai palyginti laiką iki paūmėjimo su 1-ojo tyrimo pacientų, atitikusių 2-ojo tyrimo neįvertinimo fazės pradžios reikalavimus ir tęsusių gydymą Enbrel, duomenimis.

Laiko iki paūmėjimo trukmės mediana neįvertinant Enbrel buvo 16 savaitių (95 % PI: 13–24 savaitės). 1-ojo tyrimo metu mažiau kaip 25 % pacientų, nenutraukusių gydymo, patyrė paūmėjimą per 40 savaitių laikotarpį, atitinkantį 2-ojo tyrimo 2-ąjį periodą. Laikas iki paūmėjimo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis tiriamiesiems, nutraukusiems gydymą Enbrel (2-ajame tyrime), palyginti su tiriamaisiais, kurie nuolat vartojo etanerceptą (1-ajame tyrime); $p < 0,0001$.

Iš 87 pacientų, pradėjusių 3-iojo periodo gydymą ir vėl kas savaitę vartojusių 50 mg Enbrel 12 savaitių, 62 % (54/87) vėl nustatyta neaktyvi liga, o 50 % iš jų ji nustatyta per 5 savaites (95 % PI: 4–8 savaitės).

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti Enbrel pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“ yra tie ligoniai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Enbrel veiksmingumas su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant Enbrel ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo Enbrel saugumas ir veiksmingumas tirtas keturiuose randomizuotuose, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

Svarbiausias veiksmingumo rodmuo visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12-tą preparato vartojimo savaitę PPSI buvo 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, lyginant su pradžioje buvusiu būkle).

Pirmame tyrime, kuris buvo antros fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokštelinė psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Iš šimto dvylikos (112) pacientų atsitiktiniu būdu parinkti asmenys 24 savaites du kartus per savaitę vartojo po 25 mg Enbrel dozę (n = 57) arba placebo (n = 55).

Antrame tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir pirmame tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Enbrel šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų Enbrel dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

Trečiame tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir antrame tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg Enbrel dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviru būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę.

Ketvirtame tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir antrame ir trečiame tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg Enbrel arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaičių, po to atviru būdu visi pacientai dar 12 savaičių vartojo 50 mg Enbrel dozę kartą per savaitę.

Pirmame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (30 %) dvyliką savaitę buvo PPSI 75, palyginus su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). Dvidešimt ketvirtą savaitę Enbrel vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginus su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi antro, trečio ir ketvirto tyrimų duomenys pateikti žemiau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

	-----2 tyrimas-----				-----3 tyrimas-----				-----4 tyrimas-----		
	Place- bas n = 166 12 sav.	-----Enbrel-----				Place- bas n = 193 12 sav.	-----Enbrel-----		Place- bas n = 46 12 sav.	-----Enbrel---	
		25 mg du kartus per savaitę n = 16 2 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 16 2 sav. ^a	50 mg du kartus per savaitę n = 164 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 164 24 sav. ^a		25 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.		50 mg kartą per savaitę n = 96 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 90 24 sav. ^a
Atsakas (%)											
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
SBDV ^b , aiškus arba beveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ palyginus su placebo

- Antrame ir ketvirtame tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg Enbrel kartą per savaitę.
- Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems Enbrel, palyginus su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

Antrame tyrime buvo gydymo nutraukimo periodas: ligoniai, kurių PPSI dvidešimt ketvirtą savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireiškė atoveiksmio reakcija (PPSI ≥ 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo pakartojimas yra naudingas.

Trečiame tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems dvyliktą savaitę dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 ir toliau gerėjo tarp 12-36 savaitės.

Ketvirtame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (38 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 50 mg dozę vieną kartą per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir dvidešimt ketvirtą savaitę 71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirų tyrimų, kuriuose Enbrel buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis

arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkretaus paciento poreikiais.

Antikūnai prieš Enbrel

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai nebuvo neutralizuojantys ir bendrai buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Klinikinių tyrimų metu tiriamiesiems, iki 12 mėnesių vartojusiems patvirtintas etanercepto dozes, bendras antikūnų prieš etanerceptą susidarymas siekė apie 6 % reumatoidiniu artritu, 7,5 % psoriaziniu artritu, 2 % ankiloziniu spondilitu, 7 % psoriaze, 9,7 % vaikų ir paauglių psoriaze ir 4,8% idiopatinio jaunatviniu (juveniliniu) artritu sergantiems tiriamiesiems.

Numatoma, kad ilgalaikiuose (iki 3,5 metų trukmės) tyrimuose tiriamųjų, kurių organizme susidarys antikūnų prieš etanerceptą, dalis laikui bėgant didės. Vis dėlto dėl trumpalaikio pobūdžio kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis paprastai sudarė mažiau kaip 7 % reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergantiems tiriamiesiems.

Ilgalaikio psoriazės tyrimo metu, pacientams 96 savaites vartojant 50 mg du kartus per savaitę, kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis buvo maždaug 9 %.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Enbrel saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimu, kuriame dalyvavo 69 vaikai, sergantys poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), kurio pradžia buvo įvairi. Į tyrimą buvo priimti nuo 4 iki 17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu, kuriems pasireiškė atsparumas gydymui metotreksatu arba pacientai tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo pastovią vieno nesteroidinio vaistinio preparato nuo uždegimo dozę ir (arba) prednizoloną (< 0,2 mg/kg kūno svorio per parą arba ne daugiau kaip 10 mg). Pirmoje tyrimo dalyje visiems pacientams du kartus per savaitę buvo leidžiama po 0,4 mg/kg (didžiausia vienkartinė 25 mg dozė) Enbrel po oda. Antroje tyrimo dalyje 90-tą tyrimo parą pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir toliau 4 mėnesius vartojo Enbrel ar placebą ir buvo vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas buvo įvertintas pagal jaunatvinio reumatoidinio artrito *ACR Pedi 30*, pagal kurį mažiausiai trys iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų turi pagerėti $\geq 30\%$, o pablogėti $\geq 30\%$ gali ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų, įskaitant, aktyvaus uždegimo apimtų sąnarių skaičių, judesių ribotumą, gydytojo ir ligonio/tėvų atliktą bendros būklės įvertinimą, funkcinį įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG). Buvo laikoma, kad liga paūmėja, kai $\geq 30\%$ pablogėja trys iš šešių ir $\geq 30\%$ pagerėja ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų ir paūmėja mažiausiai dviejų sąnarių aktyvus uždegimas.

Pirmoje tyrimo dalyje klinikinis atsakas pasireiškė 51 iš 69 pacientų (74 %) ir jie perėjo į antrąją tyrimo dalį. Antroje tyrimo dalyje ligos paūmėjimas pasireiškė 6 iš 25 Enbrel vartojusių pacientų (24 %), palyginti su 20 iš 26 (77 %), vartojusių placebą ($p = 0,007$). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo ≥ 116 parų pacientams, kurie vartojo Enbrel, ir 28 paros pacientams, kurie vartojo placebą. Kelių pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 90-tą parą ir kurie perėję į antrąją tyrimo dalį toliau vartojo Enbrel, būklė nuo 3-io iki 7-to mėnesio ir toliau gerėjo, o pacientų, kurie vartojo placebą, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo Enbrel iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos Enbrel ($n = 103$), gydymo Enbrel kartu su metotreksatu ($n = 294$) arba monoterapijos metotreksatu ($n = 197$) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro

duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (n = 127) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg Enbrel doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko *ACR Pedi* 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo Enbrel, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti Enbrel po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę Enbrel vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai Enbrel vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip ≥ 30 % pablogėjimas bent 3 iš 6 *ACR Pedi* komponentų ir ≥ 30 % pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo Enbrel vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo Enbrel poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą Enbrel, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinu artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos Enbrel dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Enbrel veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. static Physicians' Global Assessment, PGA) balas ≥ 3 , kuris apima ≥ 10 % kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminio poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaitių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel arba placebo. 12 savaitę didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti Enbrel (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

	Enbrel 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PPSI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas

a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PASI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti Enbrel. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos Enbrel 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęstiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė Enbrel vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermenitinės analizės (ELISA) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Absorbcija

Etanerceptas, suleistas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absoliutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato leidžiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams suleidus po oda vienkartinę 25 mg Enbrel dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{max} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{min} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis $AUC - 297 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$. Atviru būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Anklioziiniu spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto pusiausvyros apykaitos AUC , vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug 0,066 l/val. ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams (0,11 l/val.). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankilozinio spondilitu arba plokšteline psoriaze, Enbrel farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdaus klirensa prisotinimo visoje dozavimo kitimo srityje nepastebėta.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyvaus žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus įtaka buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinį etanercepto koncentracijos kraujo serume tyrimą. 65-87 metų ligonių klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašus kaip ir jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatinio jaunatviniu poliartritu

69 jaunatviniu idiopatinio poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4-17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio Enbrel dozė. Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10-17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 mcg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas,

kurios buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių Enbrel tyrimų metu nenustatytas toksinis dozę ribojantis poveikis ar toksiškumas veikiamam organui. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad Enbrel nepasižymi genotoksiniu poveikiu. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su Enbrel neatlikta dėl graužikų organizme susidarantių neutralizuojančių antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms suleidus vienkartinę 2000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1000 mg/kg dozę į veną, Enbrel nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišto. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę leidžiamas po oda 15 mg/kg Enbrel nesukėlė toksinio dozę ribojančio poveikio ar toksiškumo organui-taikiniui. Suleidus tokią dozę, AUC apibrėžiančios vaistinio preparato koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
L-arginino hidrochloridas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Enbrel galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Skaidraus stiklo (I tipo) švirkštas su nerūdijančio plieno adata (ji užmauta guminiu dangteliu) ir plastmasiniu stūmokliu. Dėžutė, kurioje yra 4, 8, 12 arba 24 užpildyti Enbrel švirkštai ir 4, 8, 12 arba 24 alkoholiu suvilgyti tamponai. Adatos dangtelyje yra sausos natūralios gumos (latekso) (žr. 4.4 skyrių). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Skaidraus stiklo (I tipo) švirkštas su nerūdijančio plieno adata (ji užmauta guminiu dangteliu) ir plastmasiniu stūmokliu. Dėžutė, kurioje yra 2, 4 arba 12 užpildytų Enbrel švirkštų ir 2, 4 arba 12 alkoholiu suvilgytų tamponų. Adatos dangtelyje yra sausos natūralios gumos (latekso) (žr. 4.4 skyrių). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo ir ruošimo instrukcija

Prieš injekciją iš šaldytuvo išimtą vienkartinį užpildytą Enbrel švirkštą reikia palaikyti (maždaug 15–30 min.), kad taptų kambario temperatūros. Švirkštui šylant adatos dangtelio numauti negalima. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių.

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. vasario 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. lapkričio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Viename užpildytame švirkštiklyje yra 25 mg etanercepto.

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Viename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) žinduolių ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas, arba blyškiai rudas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Enbrel kartu su metotreksatu vartojamas suaugusių žmonių vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jį vartoti draudžiama), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Enbrel monoterapiją tuo atveju, kai ligonis metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Enbrel taip pat galima gydyti suaugusius ligonius, sergančius sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritą, kurie anksčiau metotreksato nevartojo.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Enbrel mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams nuo 2 metų ir paaugliams, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Psoriazinis artritas

Suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, kai prieš tai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams Enbrel pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu ir kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba šiuos preparatus vartoti draudžiama, arba pacientas jų netoleruoja.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkmingas arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enbrel skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – reumatoidinio, jaunatvinio ir psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, plokštelinės psoriazės arba vaikų ir paauglių plokštelinės arba psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Enbrel gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Tiekiami 25 mg ir 50 mg stiprumo Enbrel užpildyti švirkštikliai. Taip pat tiekiamas 10 mg, 25 mg ir 50 mg stiprumo Enbrel.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojamą 25 mg Enbrel dozę leisti du kartus per savaitę. Įrodyta, kad alternatyvus vartojimo būdas – 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę – taip pat yra saugus ir veiksmingas (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė yra 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę.

Visoms aukščiau nurodytoms indikacijoms prieinami duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 25 mg Enbrel dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaitių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Enbrel reikia vartoti iki 24 savaitių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaitių poveikis nepasireiškia, tolimesnį preparato vartojimą reikia nutraukti. Jeigu pakartotinai skiriamas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytos gydymo trukmės. Vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nebūtina. Dozavimas ir vartojimas toks pat kaip 18-64 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Enbrel dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal kūno svorį. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg, reikia tiksliai nustatyti dozę pagal mg/kg, naudojant miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui ar miltelius injekciniam tirpalui (žr. toliau pateiktas dozes konkrečioms indikacijoms). Pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima dozuoti preparatą naudojant fiksuota doze užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3-4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvarsčius reikia nutraukti.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartojimui vaikų, kurie serga JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2-3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2-3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaitių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Enbrel leidžiamas po oda(žr. 6.6 skyrių).

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Išsamios instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio grėsmė.

Enbrel nereikėtų pradėti vartoti, jei sergama aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento dokumentuose reikia aiškiai užrašyti (arba nurodyti) paskirto vaistinio preparato sugalvotą pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Enbrel, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Ligonių, kuriems vartojant Enbrel vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Enbrel vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Enbrel saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Enbrel skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Enbrel gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdant gydymą Enbrel, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriantys

asmenys turi atsižvelgti į tai, kad turberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Enbrel pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdant skirti Enbrel ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Enbrel naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Enbrel metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinantį kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant Enbrel. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Enbrel pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Enbrel reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistiniais preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Enbrel vartojimas ir skirtas efektyvus priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Enbrel vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Enbrel reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Enbrel ir anakinros vartojimas, palyginus su vien Enbrel vartojimu, susijęs su sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos pavojumi. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Enbrel ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešama apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant Enbrel. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Enbrel vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Užpildyto švirkštiklio adatos dangtelio sudėtyje yra latekso (sausos natūralios gumos), galinčio sukelti padidėjusio jautrumo reakcijas ruošiantiems preparatą asmenims arba vartojantiems Enbrel pacientams, kurie yra (arba gali būti) jautrūs lateksui.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant Enbrel, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 Enbrel vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Enbrel vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Vaistui esant rinkoje, nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės ligoniais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti ligoniai. Preparatui esant rinkoje, TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydymą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Preparatui esant rinkoje, nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiesiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiaus), įskaitant Enbrel. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant Enbrel, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Preparatui esant rinkoje, Enbrel gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksniai, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus, Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvosios vakcinos neskirti gydymo Enbrel metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems Enbrel. Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiesiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriaziniu artritu sirgusių bei Enbrel vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems

pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais Enbrel. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Enbrel gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pranešta, kad retai ligoniams, vartojantiems Enbrel, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Enbrel ligoniui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Enbrel vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai iširti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Enbrel vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Enbrel, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją) atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas Enbrel poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėdant Enbrel vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad Enbrel, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Enbrel derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ilgalaikio Enbrel vartojimo kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato saugumas netirtas.

Enbrel vartojimas kartu su kitais sisteminio poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinė patirtis yra maža.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Enbrel pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad ligoniams, vartojantiems Enbrel (pažymint arba ne ir kitus nustatytus ligą skatinančius veiksnius), SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (< 0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo Enbrel, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant Enbrel stazinis širdies nepakankamumas gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

2 fazės randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant Enbrel arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, Enbrel nebuvo veiksmingas, o Enbrel gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl nereikėtų Enbrel skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojai turi atsargiai skirti Enbrel pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai Enbrel vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad Enbrel veiksmingas gydant Vegenerio granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgdavo pacientai, gydyti Enbrel negu placebo. Enbrel Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo diabeto, pradėjus vartoti Enbrel, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp Enbrel vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą Enbrel, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepijimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. Vakcinacija, viršuje).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems kartu Enbrel ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau, nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi Enbrel ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien Enbrel (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu Enbrel ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta Enbrel. Pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik Enbrel arba sulfasalaziną. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfasalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, Enbrel nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu. Apie vakcinaciją – žr. 4.4 skyrių.

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp vaistų nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Vaisingo amžiaus moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Enbrel metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai, jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n = 370$) ar kitais TNF antagonistais ($n = 164$) nebuvo (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus skalidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto ($n = 425$) ir nebiologinių vaistų ($n = 3497$) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, pakoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0.79-1.90; patikslintas ŠS = 0.96, 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Enbrel nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta Enbrel, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaitių po motinos suvartotos paskutinės Enbrel dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato suleidus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiškių serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcinei elgsenai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enbrel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, Enbrel, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų Enbrel. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių (limfoma) vėžį.

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant Enbrel, retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuot as pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinė infekcija (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir legionelių sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkel ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija / anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacija, leidžianti įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			
Širdies			Stazinio kardialinio	Naujai prasidėjęs		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuot as pagal turimus duomenis)
sutrikimai			nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazė panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Glomerulonefritas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*	Pireksija				

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių Enbrel, įskaitant 231 pacientą, gydytą Enbrel ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnumas ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojoje populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 Enbrel vartojančių psoriaziniu artritu sergančių ligonių, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose dalyvavo 351 ankiloziniu spondilitu sergantis pacientas, 6 Enbrel gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklių ir atvirų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatinėmis ligomis ir vartojusiems Enbrel, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3-5 dienos. Daugumai Enbrel grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojė.

Kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % Enbrel gydytų pacientų, palyginus su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių Enbrel. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas, celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamas), gastroenteritas, B hepatitas, *herpes zoster*, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnumas buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad Enbrel ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaičių trukusių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių ligonių infekcijų dažnis Enbrel ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Enbrel vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, streptokokinis fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu vienam pacientui, sirgusiam psoriaziniu artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusia aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų Enbrel vartojimo savaičių (žr. 4.4 skyrių). Gydymas Enbrel gali padidinti ligonių, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant Enbrel nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeltas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų sukeltas infekcijas (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) bei atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių Enbrel, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejų 100 pacientų per metus. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusė iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai

infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslingomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume daugybę kartų skirtingu metu buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių ligonių, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau Enbrel (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Ligonų, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir 4 % - placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir nė vieno - placebo grupėje) metodais. Ligoniams, gydytiems Enbrel, antikardiolino antikūnų atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis Enbrel vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus; kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems Enbrel ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel, o 2 % (3 iš 139) ligonių pasireiškė neutropenija (absolūtus neutrofilų skaičius $< 1000/\text{mm}^3$). Vienam ligoniui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į lignoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Kontroluojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažni).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroluojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažni).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu

Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiesiems. Šiame skyriuje aptariami skirtumai ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klininius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 2-18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kuriomis paprastai serga poliklinikoje besigydantys vaikai. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (žr. ir 4.4 skyrių), apendicitas, gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, I tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 4-17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo Enbrel (1 atviro tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnumas ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidaujamų reiškinų, vartojant Enbrel, pobūdis ir dažnumas pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinų buvo lengvi. Kai kurie nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų Enbrel, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje; tai galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų pacientui per metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo pacientui per metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo pacientui per metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo pacientui per metus).

Klinikiniais idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagų aktyvacijos atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų tyrimus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo apkrovimo 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui – 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą susileidusiam po 62 mg Enbrel po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Priešnuodžio Enbrel nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01.

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukulto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginus su koncentracija nepažeistoje odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu

būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpūs TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpių dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jam specifinių ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc sritis, panaudota konstruojant sulietą receptoriaus dimero baltymą, pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujyje.

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame skyriuje pateikti keturių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų suaugusiųjų reumatoidinio artrito, vieno suaugusiųjų psoriazinio artrito, vieno suaugusiųjų ankilozinio spondilito, dviejų suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės, trijų jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio artrito bei vieno vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės tyrimų duomenys.

Suaugusieji, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas

Enbrel veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių tyrimu, atliktu dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu būdu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyvūs reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. Šešis mėnesius iš eilės du kartus per savaitę ligoniams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg Enbrel arba placebo. Šio kontroliuojamo tyrimo rezultatai pateikti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų ligonių, kurie buvo gydyti Enbrel, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: Enbrel 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: Enbrel 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus Enbrel su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

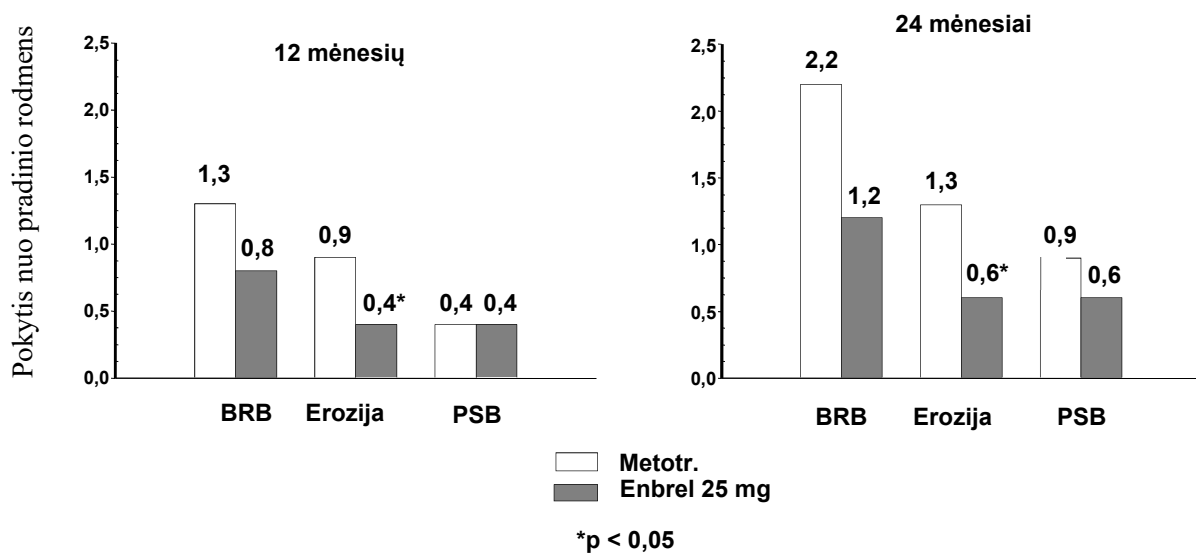
Po 3 ir 6 mėnesių būklė kaip ARK 70 atsakas įvertinta maždaug 15 % ligonių, gydytų Enbrel, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Ligoniams, gydytiems Enbrel, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1-2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių ligonių rodmenys buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Enbrel gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti neįgalumo, gyvybingumo, psichikos, bendrosios būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas trys mėnesiai. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni Enbrel grupėje nei kontrolinėje grupėje.

Nutraukus Enbrel vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atviro tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą Enbrel atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirų pratęsto gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant Enbrel, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Enbrel ir metotreksato veiksmingumas lygintas trečiu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu tyrimu, kurio svarbiausias tikslas buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (< 3 metus), kurie niekada nevartojo metotreksato, būklę aklu radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg Enbrel. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savaitių laikotarpiu vartojant 25 mg Enbrel, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje ligonių neįgalumas buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4-1,5. Vartojant 25 mg Enbrel 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % ligonių SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais ryškumo balais (BRB) ir jo sudedamosiomis dalimis – erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg Enbrel poveikis sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg Enbrel poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BRB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg Enbrel, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau paveiksle.

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir Enbrel arba metotreksatą vartojusių pacientų lyginamieji duomenys



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai) sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent vieno ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Ligoniai gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5-20 mg per savaitę, dozės mediana - 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Enbrel kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinių preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti apačioje esančioje lentelėje). Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinis veiksmingumas po 12 mėnesių: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu

Vertinamas dydis	Metotreksatas (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK^a			
ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
LAS			
Pradinis balų skaičius ^b	5,5	5,7	5,5
Balų skaičius 52 savaitę ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
SVK			
Pradinis	1,7	1,7	1,8
52 savaitę	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Ligoniai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.

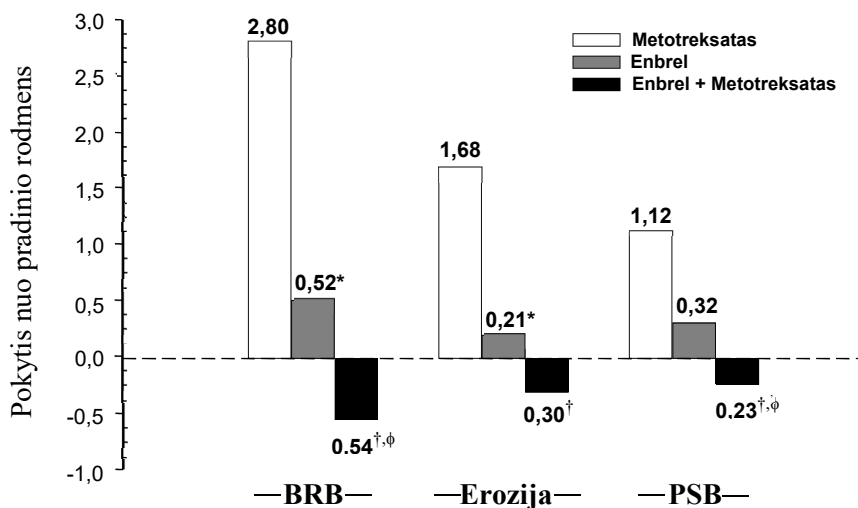
b: Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.

c: Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6

Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginus Enbrel + metotreksatas su metotreksatu, o φ = p < 0,05 Enbrel + metotreksatas, palyginus su Enbrel.

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis Enbrel vartojusių grupėje, palyginus su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei vienas ar kitas vaistinis preparatas (žr. paveikslą žemiau).

Radiografinis progresavimas: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = p < 0,05 lyginant Enbrel su metotreksatu, † = p < 0,05 lyginant Enbrel + metotreksatas su metotreksatu ir φ = p < 0,05 lyginant Enbrel + metotreksatas su Enbrel

Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir Enbrel monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonų, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien Enbrel ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; $p < 0,05$). Skirtumas tarp vien Enbrel ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Pacientų, tyrimo metu baigusių visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklų metodu placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg Enbrel du kartus per savaitę. 8-ą gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų Enbrel vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašūs; 16-ą gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta. Nustatyta, kad vienos 50 mg/ml dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem tuo pačiu metu suleistoms 25 mg/ml Enbrel dozėms.

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Enbrel veiksmingumas vertintas randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu. 18-70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištinusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) *arthritis mutilans*; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai. Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai aklam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atvirame išplėstiniame tyrime.

Klinikinis atsakas pateikiamas procentais ligonių, kuriems pasireiškė ARK 20, 50 ir 70 atsakas ir psoriazinio artrito atsako kriterijų (PsARK) pagerėjimas. Rezultatai pateikiami lentelėje.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu, rezultatai

Psoriazinio artrito atsakas	Ligonų procentas	
	Placebas (n = 104)	Enbrel ^a (n = 101)
<u>ARK 20</u>		
3 mėn.	15	59 ^b
6 mėn.	13	50 ^b
<u>ARK 50</u>		
3 mėn.	4	38 ^b
6 mėn.	4	37 ^b
<u>ARK 70</u>		
3 mėn.	0	11 ^b
6 mėn.	1	9 ^c
<u>PsARK</u>		
3 mėn.	31	72 ^b
6 mėn.	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel į poodį du kartus per savaitę.

b: $p < 0,001$, Enbrel lyginant su placebo.

c: $p < 0,01$, Enbrel lyginant su placebo.

Ligoniams, sergantiems psoriaziniu artritu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (4 savaitė) ir išliko 6 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Enbrel poveikis buvo daug geresnis nei placebo vertinant pagal visus kriterijus ($p < 0,001$); atsakas buvo panašus ir gydant deriniu su metotreksatu, ir be jo. Psoriaziniu artritu sergantiems ligoniams gyvenimo kokybė buvo vertinta kiekvieno vizito metu naudojant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Visiems psoriaziniu artritu sergantiems bei Enbrel gydomiems pacientams, lyginant su placebo, kiekvieno vizito metu buvo užfiksuoti žymiai pagerėję neįgalumo indekso balai ($p < 0,001$).

Psoriazinio artrito tyrimo metu buvo vertinami radiografiniai pokyčiai. Rankų ir riešų rentgenogramos buvo atliekamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Bendrų ryškumo balų (BRB) pokyčiai po 12 mėnesių pateikti toliau esančioje lentelėje. Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonų, kuriems liga po 12 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 73 % ir 47 %, $p \leq 0,001$). Enbrel poveikis pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas antrus metus, radiografiniam progresavimui išliko. Simetriniu poliartritu sergantiems pacientams pastebėtas periferinių sąnarių ligų progresavimo lėtėjimas.

Vidutinis (SP) pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais ryškumo balais

Laikas	Placebas (n = 104)	Etanerceptas (n = 101)
12-tas mėnuo	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SP = standartinė paklaida.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel vartojimas dvigubai aklo tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki dvejų metų.

Enbrel veiksmingumo įrodymų, gydant ligonius, sergančius į ankilozinį spondilitą panašia ir *arthritis mutilans* psoriazine artropatija, nepakanka dėl nedidelio tiriamųjų, dalyvavusių tyrime, skaičiaus.

Ligoniu, sergančiu psoriaziniu artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių ligonių gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi ligonių, sergančių ankiloziniu spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu

Enbrel veiksmingumas gydant ligonius, sergančius ankiloziniu spondilitu, vertintas pagal trijų randomizuotų, dvigubai aklų tyrimų rezultatus, palyginus gydymą 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę su placebo vartojimu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 401 ligonis, iš jų 203 buvo gydomi Enbrel. Didžiausiam iš šių tyrimų (n = 277) dalyvavo pacientai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, sergantys aktyviu ankiloziniu spondilitu, vizualinėje analogijų skalėje (VAS) vertintu ≥ 30 balų pagal rytinio sąstingio vidutinę trukmę ir intensyvumą plius apibūdinamu ≥ 30 VAS balų pagal bent 2 iš šių trijų kriterijų: bendrą paciento įvertinimą, vidutinį įvertinimą VAS balais pagal naktinius ir bendruosius nugaros skausmus, 10-ies atsakymų į vonios ankilozinio spondilito funkcinio indekso (VASFI) (angl. *BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) klausimus balų vidurkį. Pacientai, kurie vartojo ligos eigą modifikuojančius priešreumatinius preparatus, NVNU ar kortikosteroidus, galėjo tęsti vartojimą nekeisdami dozės. Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys visiška stuburo ankiloze. 138 pacientams 6 mėnesius du kartus per savaitę po oda buvo suleidžiama po 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo.

Pirminis veiksmingumas (ASV 20) – tai ≥ 20 % pagerėjusi mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenų būklė (įvertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, VASFI ir uždegimas), o likusio domeno būklė nepablogėjusi. ASV 50 ir 70 vertinimui, reiškiančiam atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimą, buvo naudoti tie patys kriterijai.

Palyginti su placebo, vartojant Enbrel būklė pastebimai pagerėjo per dvi pirmąsias preparato vartojimo savaites pagal ASV 20, ASV 50 ir ASV 70 kriterijus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys ankiloziniu spondilitu, rezultatai		
	Ligonių %	
Poveikis pacientams, kurie serga ankiloziniu spondilitu	Placebas n = 139	Enbrel n = 138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel lyginant su placebo		
b: p = 0,002, Enbrel lyginant su placebo		

Ligoniams, sergantiems ankiloziniu spondilitu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (2 savaitė) ir truko 6 preparato vartojimo mėnesius. Poveikis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar pacientas tyrimo pradžioje vartojo kartu kitus vaistinius preparatus, ar ne.

Kitų dviejų mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirto dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys ligoniai, metu 50 mg Enbrel (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimo vieną kartą per savaitę saugumas ir veiksmingumas buvo palyginti su 25 mg Enbrel vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Enbrel veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savaičių atsitiktinių imčių dvigubai aklą placebo kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinta 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat pacientų atsakas į bent du NVNU turėjo būti nepakankamas arba jie turėjo šių vaistų netoleruoti. Atliekant dvigubai aklą tyrimą pacientams 12 savaičių buvo skiriama 50 mg Enbrel per savaitę arba placebo. Pirminis veiksmingumo rodmuo (ASV 40) – 40 % pagerėjusi bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domėnų būklė ir nepablogėjusi likusio domėno būklė. Po dvigubai aklo tyrimo laikotarpio visiems pacientams atviru būdu skirta 50 mg Enbrel per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitėmis atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

Palyginti su placebo, Enbrel lėmė statistiškai reikšmingą ASV 40, ASV 20 ir ASV 5/6 pagerėjimą. Taip pat smarkiai pagerėjo ASV dalinė remisija ir BASLAI 50. 12 savaitės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Placebu kontroliuojamo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė išraiška

Dvigubai aklo tyrimo klinikinis atsakas 12 savaitę	Placebas N = 106–109*	Enbrel N = 103–105*
ASV** 40	15,7	32,4 ^b
ASV 20	36,1	52,4 ^c
ASV 5/6	10,4	33,0 ^a
ASV dalinė remisija	11,9	24,8 ^c
BASLAI***50	23,9	43,8 ^b

*Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų.

**ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

****Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

Tarp Enbrel ir placebo, atitinkamai a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ir c: $< 0,05$.

Po 12 savaičių nustatytas statistiškai reikšmingas Enbrel vartojančių pacientų kryžmeninio klubo sąnario SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) indekso pagerėjimas, išmatuotas MRT. Pakoreguotasis vidutinis pokytis, palyginti su tyrimo pradžia, Enbrel grupėje buvo 3,8 ($n = 95$), o placebo grupėje – 0,8 ($n = 105$) ($p < 0,001$). 104 savaitę MRT tyrimu nustatytas vidutinis įvertinimo pagal SPARCC skalę pokytis nuo pradinio rodmens visiems Enbrel gydytiems tiriamiesiems buvo 4,64 vertinant kryžmeninį klubo sąnarį ($n = 153$) ir 1,40 vertinant stuburą ($n = 154$).

Vartojant Enbrel, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistiškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų pagerėjimas, įskaitant BASFI (ankilozinio spondilito funkcinis indeksas *Bath*), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

nr-AxSpa pacientų, vartojusių Enbrel, klinikinis atsakas buvo akivaizdus per pirmąjį vizitą (po 2 savaičių) ir išliko visus 2 gydymo metus. Visą 2 metų gydymo laikotarpį išliko taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinių funkcijų pagerėjimas. Remiantis 2 metų duomenimis naujų

saugumo problemų nenustatyta. Iki 104 savaitės 8 tiriamiesiems pasireiškė stuburo rentgenologiniu tyrimu nustatytas abipusis progresavimas iki 2 laipsnio pagal modifikuotą Niujorko radiologinį laipsniavimą, rodantis ašinę spondiloartropatiją.

2-asis tyrimas

Šiuo daugiacentriu, atviruoju, 4-osios fazės, 3 periodų tyrimu vertintas gydymo Enbrel nutraukimas ir pakartotinis skyrimas pacientams, sergantiems aktyviu nr-AxSpa, kuriems buvo nustatytas tinkamas atsakas (neaktyvi liga, apibūdinta kaip mažesnė nei 1,3 C reaktyviojo baltymo (CRB) vertė pagal ankilozinio spondilito ligos aktyvumo skalę (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) po 24 gydymo savaitių.

1-ojo periodo metu 209 suaugę (18–49 metų amžiaus) pacientai, kuriems atrankos vizito metu nustatytas aktyvus nr-AxSpa, kurie apibūdinti kaip atitinkantys tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo (angl. *Assessment of SpondyloArthritis Society*, ASAS) ašinio spondiloartrito klasifikacijos kriterijus (bet neatitinkantys modifikuotą Niujorko AS kriterijų), kuriems nustatyta teigiamų MRT radinių (aktyvus uždegimas, stebimas MRT, kuris, labai tikėtina, rodo sakroilitą, susijusį su SpA) ir (arba) kurių teigiamas djCRB tyrimas (apibūdintas kaip didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo [djCRB] vertė >3 mg/l) bei kuriems pasireiškia aktyvių simptomų, apibūdintų kaip 2,1 arba didesnė CRB vertė pagal ASDAS, 24 savaites atviruoju būdu gavo 50 mg Enbrel per savaitę kartu su stabilia bazinio NVNU optimaliai toleruojama doze uždegimui gydyti. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. 24-ąją savaitę 119 (57 %) pacientų nustatyta neaktyvi liga ir pradėtas 2-asis periodas – 40 savaitių trukmės neįvertinimo fazė, kurios metu tiriamieji nustojo vartoti etanerceptą, tačiau tęsė gydymą baziniu NVNU. Pirminis veiksmingumo rodmuo buvo paūmėjimo pasireiškimas (apibūdintas kaip 2,1 arba didesnis eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal ASDAS) per 40 savaitių po Enbrel vartojimo nutraukimo. Pacientai, patyrę paūmėjimą, vėl gavo gydymą 50 mg Enbrel kas savaitę dar 12 savaitių (3-iasis periodas).

2-uoju periodu pacientų, patyrusių ≥ 1 paūmėjimą, proporcinė dalis padidėjo nuo 22 % (25/112) 4-ąją savaitę iki 67 % (77/115) 40-ąją savaitę. Iš viso 75 % (86/115) pacientų bet kuriuo metu per 40 savaitių Enbrel neįvertinimo laikotarpį patyrė paūmėjimą.

Pagrindinis antrinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti laiką iki paūmėjimo Enbrel neįvertinimo laikotarpiu ir papildomai palyginti laiką iki paūmėjimo su 1-ojo tyrimo pacientų, atitikusių 2-ojo tyrimo neįvertinimo fazės pradžios reikalavimus ir tęsusių gydymą Enbrel, duomenimis.

Laiko iki paūmėjimo trukmės mediana neįvertinant Enbrel buvo 16 savaitių (95 % PI: 13–24 savaitės). 1-ojo tyrimo metu mažiau kaip 25 % pacientų, nenutraukusių gydymo, patyrė paūmėjimą per 40 savaitių laikotarpį, atitinkantį 2-ojo tyrimo 2-ąjį periodą. Laikas iki paūmėjimo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis tiriamiesiems, nutraukusiems gydymą Enbrel (2-ajame tyrime), palyginti su tiriamaisiais, kurie nuolat vartojo etanerceptą (1-ajame tyrime); $p < 0,0001$.

Iš 87 pacientų, pradėjusių 3-iojo periodo gydymą ir vėl kas savaitę vartojusių 50 mg Enbrel 12 savaitių, 62 % (54/87) vėl nustatyta neaktyvi liga, o 50 % iš jų ji nustatyta per 5 savaites (95 % PI: 4–8 savaitės).

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti Enbrel pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“ yra tie ligoniai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Enbrel veiksmingumas su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant Enbrel ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo Enbrel saugumas ir veiksmingumas tirtas keturiuose randomizuotuose, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

Svarbiausias veiksmingumo rodmuo visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12-tą preparato vartojimo savaitę PPSI buvo 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, lyginant su pradžioje buvusiu būkle).

Pirmame tyrime, kuris buvo antros fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokštelinė psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Iš šimto dvylikos (112) pacientų atsitiktiniu būdu parinkti asmenys 24 savaites du kartus per savaitę vartojo po 25 mg Enbrel dozę ($n = 57$) arba placebo ($n = 55$).

Antrame tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir pirmame tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Enbrel šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų Enbrel dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

Trečiame tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir antrame tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg Enbrel dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviru būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę.

Ketvirtame tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir antrame ir trečiame tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg Enbrel arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaičių, po to atviru būdu visi pacientai dar 12 savaičių vartojo 50 mg Enbrel dozę kartą per savaitę.

Pirmame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (30 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginus su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). Dvidešimt ketvirtą savaitę Enbrel vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginus su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi antro, trečio ir ketvirto tyrimų duomenys pateikti žemiau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

Atsakas (%)	-----2 tyrimas----- ---				-----3 tyrimas----- -				-----4 tyrimas----- ---				
	Place- bas n = 166 12 sav.	-----Enbrel----- -				Place- bas n = 193 12 sav.	-----Enbrel----- -				Place- bas n = 46 12 sav.	-----Enbrel----- ---	
		25 mg du kartus per savaitę n = 16 2 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 16 2 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 164 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 164 24 sav. ^a		25 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 96 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 90 24 sav. ^a			
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83		
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71		
SBDV ^b , aiškus arba beveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64		

*p ≤ 0,0001 palyginus su placebo

- Antrame ir ketvirtame tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg Enbrel kartą per savaitę.
- Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems Enbrel, palyginus su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

Antrame tyrime buvo gydymo nutraukimo periodas: ligoniai, kurių PPSI dvidešimt ketvirtą savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireiškė atoveiksmio reakcija (PPSI ≥ 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo pakartojimas yra naudingas.

Trečiame tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems dvyliktą savaitę dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 ir toliau gerėjo tarp 12-36 savaitės.

Ketvirtame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (38 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) (p < 0,0001). 50 mg dozę vieną kartą per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir dvidešimt ketvirtą savaitę 71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirų tyrimų, kuriuose Enbrel buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis

arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkrečiau paciento poreikiais.

Antikūnai prieš Enbrel

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai nebuvo neutralizuojantys ir bendrai buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Klinikinių tyrimų metu tiriamiesiems, iki 12 mėnesių vartojusiems patvirtintas etanercepto dozės, bendras antikūnų prieš etanerceptą susidarymas siekė apie 6 % reumatoidiniu artritu sergantiems tiriamiesiems, 7,5 % psoriazinu artritu, 2 % ankiloziniu spondilitu, 7 % psoriaze, 9,7 % vaikų ir paauglių psoriaze ir 4,8% idiopatininiu jaunatviniu artritu sergantiems tiriamiesiems.

Numatoma, kad ilgalaikių (iki 3,5 metų trukmės) tyrimų metu tiriamųjų, kuriems susidarė antikūnų prieš etanerceptą, dalis laikui bėgant didės. Tačiau dėl trumpalaikio pobūdžio kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis paprastai sudarė mažiau kaip 7 % reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergantiems tiriamiesiems.

Ilgalaikio psoriazės tyrimo metu, pacientams 96 savaites vartojant 50 mg du kartus per savaitę, kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis buvo maždaug 9 %.

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijos pacientai, sergantys jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu

Enbrel saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimo, kuriame dalyvavo 69 vaikai, kuriems buvo diagnozuotas poliartikuliarinės eigos jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, kuriems jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas prasidėjo įvairiai (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), metu. Į tyrimą buvo priimti sunkios aktyvios poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu sergantys 4-17 metų pacientai, kuriems nebuvo atsako į gydymą metotreksatu arba kurie netoleravo gydymo metotreksatu. Pacientai ir toliau vartojo pastovią vienintelio nesteroidinio priešuždegiminio vaistinio preparato ir (arba) prednizono dozę (< 0,2 mg/kg per parą arba ne didesnę kaip 10 mg dozę). Pirmojoje tyrimo dalyje pacientams buvo leidžiama 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg) Enbrel dozė po oda du kartus per savaitę. Antrojoje tyrimo dalyje pacientams, kuriems pasireiškė atsakas 90-ą parą, atsitiktiniu būdu buvo paskirta keturis mėnesius toliau vartoti Enbrel arba placebo ir vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas, kuris buvo išmatuotas naudojant *ACR Pedi 30*, buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų, įskaitant aktyvių sąnarių skaičių, judesių ribotumą, bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją ir pacientą / paciento tėvus, funkcijos įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), pagerėjimu ≥ 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu ≥ 30 %. Ligos paūmėjimas buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu ≥ 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pagerėjimu ≥ 30 % ir ne daugiau kaip dviem aktyviais sąnariais.

Pirmoje tyrimo dalyje klinikinis atsakas pasireiškė 51 iš 69 pacientų (74 %) ir jie perėjo į antrąją tyrimo dalį. Antroje tyrimo dalyje ligos paūmėjimas pasireiškė 6 iš 25 Enbrel vartojusių pacientų (24 %), palyginti su 20 iš 26 (77 %), vartojusių placebo (p = 0,007). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo ≥ 116 parų pacientams, kurie vartojo Enbrel, ir 28 paros pacientams, kurie vartojo placebo. Kelių pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 90-tą parą ir kurie perėję į antrąjį tyrimo dalį toliau vartojo Enbrel, būklė nuo 3-io iki 7-to mėnesio ir toliau gerėjo, o pacientų, kurie vartojo placebo, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo Enbrel iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos Enbrel (n = 103), gydymo Enbrel kartu su metotreksatu (n = 294) arba monoterapijos metotreksatu (n = 197) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro

duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (n = 127) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg Enbrel doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko *ACR Pedi* 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo Enbrel, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti Enbrel po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę Enbrel vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai Enbrel vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip $\geq 30\%$ pablogėjimas bent 3 iš 6 *ACR Pedi* komponentų ir $\geq 30\%$ pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo Enbrel vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo Enbrel poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą Enbrel, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinu artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos Enbrel dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Enbrel veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. *static Physicians' Global Assessment, PGA*) balas ≥ 3 , kuris apima $\geq 10\%$ kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. *Psoriasis Area and Severity Index, PASI*) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminio poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaitių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel arba placebo. 12 savaitę didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti Enbrel (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

	Enbrel 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PPSI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas.

a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo.

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PASI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti Enbrel. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos Enbrel 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęstiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė Enbrel vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermentinės analizės (ELISA) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Absorbcija

Etanerceptas, suleistas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absoliutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato leidžiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams suleidus po oda vienkartinę 25 mg Enbrel dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{max} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{min} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis $AUC - 297 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$. Atviru būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Ankliziniu spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto pusiausvyros apykaitos AUC , vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug 0,066 l/val. ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams (0,11 l/val.). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankiloziniu spondilitu arba plokšteline psoriaze, Enbrel farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdaus klirensa prisotinimo visoje dozavimo kitimo srityje nepastebėta.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyvaus žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus įtaka buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinį etanercepto koncentracijos kraujo serume tyrimą. 65-87 metų ligonių klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašus kaip ir jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatinio jaunatviniu artritu

69 jaunatviniu idiopatinio poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4-17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio Enbrel dozė. Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10-17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 mcg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas,

kurios buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių Enbrel tyrimų metu nenustatytas toksinis dozę ribojantis poveikis ar toksiškumas veikiamam organui. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad Enbrel nepasižymi genotoksiniu poveikiu. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su Enbrel neatlikta dėl graužikų organizme susidarantių neutralizuojančių antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms suleidus vienkartinę 2000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1000 mg/kg dozę į veną, Enbrel nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišto. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę leidžiamas po oda 15 mg/kg Enbrel nesukėlė toksinio dozę ribojančio poveikio ar toksiškumo organui-taikiniui. Suleidus tokią dozę, AUC apibrėžiančios vaistinio preparato koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
L-arginino hidrochloridas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Enbrel galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugotos nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Užpildytas švirkštiklis su 25 mg užpildytu Enbrel švirkštu. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas pagamintas iš 1 tipo stiklo, su nerūdijančio plieno 27 dydžio adata, guminiu adatos gaubteliu ir plastikiniu stūmokliu. Užpildyto švirkštiklio adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios sausos gumos (latekso darinio). Žr. 4.4 skyrių.

Dėžutė, kurioje yra 4, 8 arba 24 užpildyti Enbrel švirkštikliai ir 4, 8 arba 24 alkoholiu suvilgyti tamponai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Užpildytas švirkštiklis su 50 mg užpildytu Enbrel švirkštu. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas pagamintas iš 1 tipo stiklo, su nerūdijančio plieno 27 dydžio adata, guminiu adatos gaubteliu ir plastikiniu stūmokliu. Užpildyto švirkštiklio adatos dangtelio sudėtyje yra natūralios sausos gumos (latekso darinio). Žr. 4.4 skyrių.

Dėžutė, kurioje yra 2, 4 arba 12 užpildytų Enbrel švirkštiklių ir 2, 4 arba 12 alkoholiu suvilgytų tamponų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo ir ruošimo instrukcija

Prieš injekciją iš šaldytuvo išimta vienkartinį užpildytą Enbrel švirkštiklį reikia palaikyti (maždaug 15–30 min.), kol sušils iki kambario temperatūros. Švirkštikliui šylant adatos dangtelio numauti negalima. Žiūrint per skaidrų kontrolinį langelį, tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių.

Išsamią vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelyje (žr. 7 skyrių „Vartojimo instrukcijos“).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. vasario 3 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. lapkričio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui vaikams ir paaugliams

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 10 mg etanercepto. Paruošus miltelius, tirpale yra 10 mg/ml etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) žinduolių ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Milteliai yra balti. Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis poliartritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams nuo 2 metų ir paaugliams, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkmingas arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enbrel skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – jaunatvinio idiopatinio artrito arba vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Enbrel gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Dozavimas

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas
Dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

10 mg stiprumo preparatas skirtas vaikų vartojimui, kuriems paskirta 10 mg ar mažesnė dozė. Kiekvienas 10 mg flakonas turi būti vartojamas vieną kartą vienam pacientui. Preparato likutis flakone turi būti išmestas.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3-4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvačius reikia nutraukti.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2-3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2-3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaičių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Enbrel leidžiamas po oda. Enbrel miltelius tirpalui prieš vartojimą reikia paruošti su 1 ml tirpiklio (žr. 6.6 skyrių).

Išsamią Enbrel flakono turinio ruošimo ir vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Išsamios instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio grėsmė.

Enbrel nereikėtų pradėti vartoti, jei sergama aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento dokumentuose reikia aiškiai užrašyti (arba nurodyti) paskirto vaistinio preparato sugalvotą pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Enbrel, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Ligoniu, kuriems vartojant Enbrel vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Enbrel vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Enbrel saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Enbrel skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Enbrel gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdant gydymą Enbrel, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriantys asmenys turi atsižvelgti į tai, kad turberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Enbrel pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdant skirti Enbrel ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Enbrel naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Enbrel metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinantį kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant Enbrel. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Enbrel pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo

infekuoti HBV, Enbrel reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistinėmis preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Enbrel vartojimas ir skirtas efektyvus priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Enbrel vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Enbrel reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Enbrel ir anakinros vartojimas, palyginus su vien Enbrel vartojimu, susijęs su sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos pavojumi. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Enbrel ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešama apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant Enbrel. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Enbrel vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Skiediklio švirkšto guminiame antgalio dangtelyje (uždoryje) yra latekso (sauso natūraliojo kaučiuko), kuris gali sukelti padidėjusio jautrumo reakcijų asmenims, kurie yra jautrūs arba kurie gali būti jautrūs lateksui, kai šie asmenys lateksą liečia arba kai jiems leidžiamas Enbrel.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant Enbrel, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 Enbrel vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Enbrel vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Vaistui esant rinkoje, nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau

susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės ligoniais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti ligoniai. Preparatui esant rinkoje, TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydytą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Preparatui esant rinkoje, nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas \leq 18 metų amžiaus), įskaitant Enbrel. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant Enbrel, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Preparatui esant rinkoje, Enbrel gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksniai, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus, Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvosios vakcinos neskirti gydymo Enbrel metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems Enbrel. Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriaziniu artritu sirgusių bei Enbrel vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais Enbrel. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Enbrel gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pranešta, kad retai ligoniams, vartojantiems Enbrel, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Enbrel ligoniui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Enbrel vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai iširti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Enbrel vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Enbrel, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir

daugiažidininę motorinę neuropatiją) atveju. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas Enbrel poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėdant Enbrel vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų tyrimais nustatyta, kad Enbrel, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Enbrel derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ilgalaikio Enbrel vartojimo kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato saugumas netirtas.

Enbrel vartojimas kartu su kitais sisteminio poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkstų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinė patirtis yra maža.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Enbrel pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad ligoniams, vartojantiems Enbrel (pažymint arba ne ir kitus nustatytus ligą skatinančius veiksnius), SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (< 0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo Enbrel, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant Enbrel stazinis širdies nepakankamumas gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

2 fazės randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant Enbrel arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, Enbrel nebuvo veiksmingas, o Enbrel gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl nereikėtų Enbrel skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojai turi atsargiai skirti Enbrel pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai Enbrel vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad Enbrel veiksmingas gydant Vegenerio granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgdavo pacientai, gydyti Enbrel negu placebo. Enbrel Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo diabeto, pradėjus vartoti Enbrel, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp Enbrel vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą Enbrel, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepėjimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. Vakcinacija, viršuje).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems kartu Enbrel ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau, nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi Enbrel ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien Enbrel (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu Enbrel ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta Enbrel. Pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik Enbrel arba sulfasalaziną. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfasalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, Enbrel nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu. Apie vakcinaciją – žr. 4.4 skyrių.

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp vaistų nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Enbrel metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai, jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n = 370$) ar kitais TNF antagonistais ($n = 164$) nebuvo (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus skalidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto ($n = 425$) ir nebiologinių vaistų ($n = 3497$) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, pakoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0.79-1.90; patikslintas ŠS = 0.96, 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Enbrel nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta Enbrel, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaičių po motinos suvartotos paskutinės Enbrel dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato suleidus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiukių serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcinei elgsenai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enbrel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu. Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiesiems (žr. toliau skyrelį „Nepageidaujamas poveikis suaugusiesiems“). Šiame skyriuje aptariami skirtumai ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 2-18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kuriomis paprastai serga poliklinikoje besigydantys vaikai. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (žr. ir 4.4 skyrių), apendicitas, gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, I tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatinio jaunatviniu artritu sergantys 4-17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo Enbrel (1 atviro tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnumas ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidaujamų reiškinų, vartojant Enbrel, pobūdis ir dažnumas pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiesiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinų buvo lengvi. Kai kurie nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų Enbrel, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje; tai galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų pacientui per metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo pacientui per metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo pacientui per metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo pacientui per metus).

Klinikiniais idiopatinio jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagų aktyvacijos atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze. Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų tyrimus.

Suaugusieji

Nepageidaujamos reakcijos suaugusiems pacientams. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, Enbrel, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų Enbrel. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių (limfoma) vėžį.

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant Enbrel, retais ir

labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas \geq nuo $1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Retas nuo ≥ 1 iš $10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai retas $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinė infekcija (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir legionelių sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkel ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)†

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija / anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacija, leidžianti įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			
Širdies sutrikimai			Stazinio kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazę panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Glomerulonefritas		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas ≥ nuo 1/1 000 iki < 1/100	Retas nuo ≥ 1 iš 10 000 iki < 1/1 000	Labai retas < 1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*	Pireksija				

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

†žr. skyrelį aukščiau „Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu artritu“.

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių Enbrel, įskaitant 231 pacientą, gydytą Enbrel ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnumas ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojoje populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 Enbrel vartojančių psoriazinio artritu sergančių ligonių, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose dalyvavo 351 ankilozinio spondilitu sergantis pacientas, 6 Enbrel gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatinėmis ligomis ir vartojusiems Enbrel, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3-5 dienos. Daugumai Enbrel grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojė.

Kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % Enbrel gydytų pacientų, palyginus su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių Enbrel. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas, celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamasis), gastroenteritas, B hepatitas, *herpes zoster*, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnumas buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad Enbrel ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaičių trukusių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių ligonių infekcijų dažnis Enbrel ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Enbrel vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, streptokokinis fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklių ir atvirų tyrimų metu vienam pacientui, sirgusiam psoriaziniu artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusiu aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų Enbrel vartojimo savaičių (žr. 4.4 skyrių). Gydymas Enbrel gali padidinti ligonių, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant Enbrel nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeltas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų sukeltas infekcijas (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) bei atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių Enbrel, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejų 100 pacientų per metus. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusė iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslintomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume daugybę kartų skirtingu metu buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių ligonių, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau Enbrel (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Ligonų, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir 4 % - placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir nė vieno - placebo grupėje) metodais. Ligoniams, gydytiems Enbrel, antikardiolipino antikūnų atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis Enbrel vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus; kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems Enbrel ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel, o 2 % (3 iš 139) ligonių pasireiškė neutropenija (absolūtus neutrofilų skaičius < 1000/mm³). Vienam ligoniui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į lignoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklaais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažni). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklaais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažni).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – reti). Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažni).

Vaikų populiacija

Žr. Saugumo profilio santrauka.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo apkrovimo 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui – 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą susileidusiam po 62 mg Enbrel po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Priešnuodžio Enbrel nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01.

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukkelto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginus su koncentracija nepažeistoje odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpūs TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpių dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jam specifinių ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc sritis, panaudota konstruojant sulietą receptoriaus dimero baltymą, pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujo serume.

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šioje dalyje pateikti trijų idiopatinio jaunatvinio artrito, vieno vaikų bei paauglių plokštelinės psoriazės, keturių suaugusiųjų reumatoidinio artrito ir keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės tyrimų duomenys.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatiniu jaunatviniu artritu

Enbrel saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimu, kuriame dalyvavo 69 vaikai, sergantys poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatiniu artritu (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), kurio pradžia buvo įvairi. Į tyrimą buvo priimti nuo 4 iki 17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatiniu artritu, kuriems pasireiškė atsparumas gydymui metotreksatu arba pacientai tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo pastovią vieno nesteroidinio vaistinio preparato nuo uždegimo dozę ir (arba) prednizoloną (< 0,2 mg/kg kūno svorio per parą arba ne daugiau kaip 10 mg). Pirmoje tyrimo dalyje visiems pacientams du kartus per savaitę buvo leidžiama po 0,4 mg/kg (didžiausia vienkartinė 25 mg dozė) Enbrel po oda. Antrojoje tyrimo dalyje 90-tą tyrimo parą pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir toliau 4 mėnesius vartojo Enbrel ar placebo ir buvo vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas buvo įvertintas pagal jaunatvinio reumatoidinio artrito *ACR Pedi 30*, pagal kurį mažiausiai trys iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų turi pagerėti $\geq 30\%$, o pablogėti $\geq 30\%$ gali ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų, įskaitant, aktyvaus uždegimo apimtų sąnarių skaičių, judesių ribotumą, gydytojo ir ligonio/tėvų atliktą bendros būklės įvertinimą, funkcinį įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG). Buvo laikoma, kad liga paūmėja, kai $\geq 30\%$ pablogėja trys iš šešių ir $\geq 30\%$ pagerėja ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų ir paūmėja mažiausiai dviejų sąnarių aktyvus uždegimas.

Pirmoje tyrimo dalyje 51 iš 69 (74 %) ligonių vaistinis preparatas buvo veiksmingas ir jie buvo įtraukti į antrą tyrimo dalį. Antroje dalyje iš 25 Enbrel vartojusių ligonių liga paūmėjo šešioms (24 %), o iš 26, gavusių placebo, – 20-čiai (77 %) ($p = 0,007$). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo ≥ 116 dienų ligoniams, kurie buvo gydomi Enbrel, ir 28 dienos pacientams, kurie vartojo placebo. Kelių ligonių, kuriems 90 dieną vaistinis preparatas buvo veiksmingas ir kurie, įtraukti į antrąjį tyrimo etapą, toliau vartojo Enbrel, būklė ir toliau gerėjo nuo 3-io iki 7-to mėnesio, o tų, kurie gavo placebo, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo Enbrel iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos Enbrel ($n = 103$), gydymo Enbrel kartu su metotreksatu ($n = 294$) arba monoterapijos metotreksatu ($n = 197$) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo ($n = 127$) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg Enbrel doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko *ACR Pedi* 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąją būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo Enbrel, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti Enbrel po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę Enbrel vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai Enbrel vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip ≥ 30 % pablogėjimas bent 3 iš 6 *ACR Pedi* komponentų ir ≥ 30 % pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo Enbrel vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo Enbrel poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą Enbrel, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos Enbrel dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Enbrel veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. static Physicians' Global

Assessment, PGA) balas ≥ 3 , kuris apima $\geq 10\%$ kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminio poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaičių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel arba placebo. 12 savaičių didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti Enbrel (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaičių

	Enbrel 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PPSI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas

a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PASI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti Enbrel. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos Enbrel 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęstiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė Enbrel vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

Suaugusieji, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas

Enbrel veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių tyrimu, atliktu dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu būdu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. Šešis mėnesius iš eilės du kartus per savaitę ligoniams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg Enbrel arba placebo. Šio kontroliuojamo tyrimo rezultatai pateikti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų ligonių, kurie buvo gydyti Enbrel, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: Enbrel 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: Enbrel 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus Enbrel su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

Po 3 ir 6 mėnesių būklė kaip ARK 70 atsakas įvertinta maždaug 15 % ligonių, gydytų Enbrel, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Ligoniams, gydytiems Enbrel, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1-2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių ligonių rodmenys buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Enbrel gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti neįgalumo, gyvybingumo, psichikos, bendrosios būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas trys

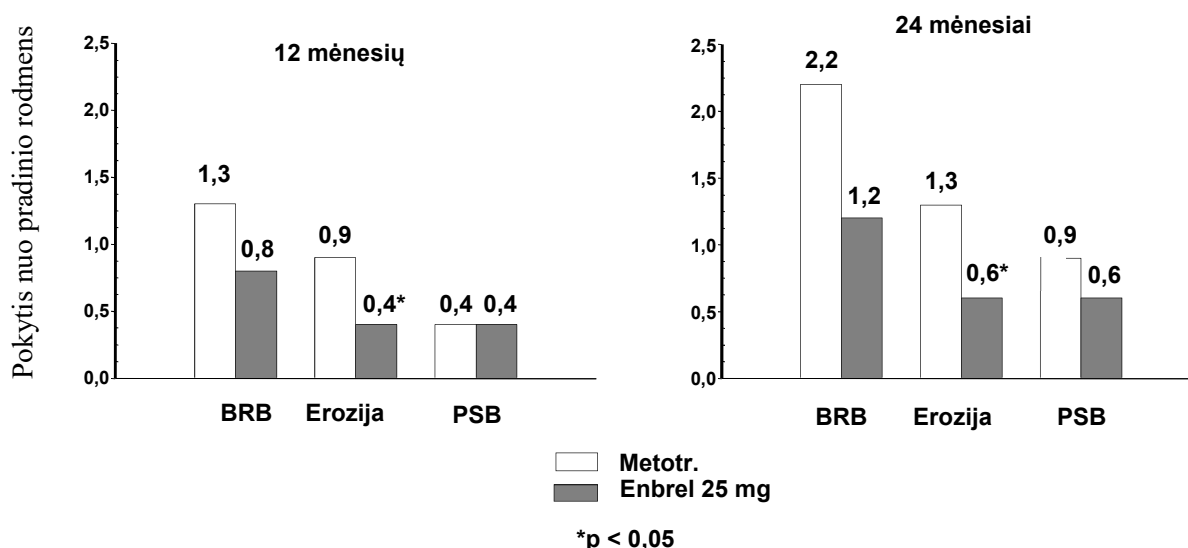
mėnesiai. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni Enbrel grupėje nei kontrolinėje grupėje.

Nutraukus Enbrel vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atviro tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą Enbrel atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirų pratęsto gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant Enbrel, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Enbrel ir metotreksato veiksmingumas lygintas atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu tyrimu, kurio svarbiausiais tikslas buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (<3 metus), kurie niekada nevartojo metotreksato, būklę aklu radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg Enbrel. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savaitių laikotarpiu vartojant 25 mg Enbrel, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje ligonių neįgalumas buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4-1,5. Vartojant 25 mg Enbrel 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % ligonių SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais ryškumo balais (BRB) ir jo sudedamosiomis dalimis – erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg Enbrel poveikis sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg Enbrel poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BRB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg Enbrel, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau paveiksle.

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir Enbrel arba metotreksatą vartojusių pacientų lyginamieji duomenys



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai) sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent vieno ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Ligoniai gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5-20 mg per savaitę, dozės mediana - 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Enbrel kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinį preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti apačioje esančioje

lentelėje). Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

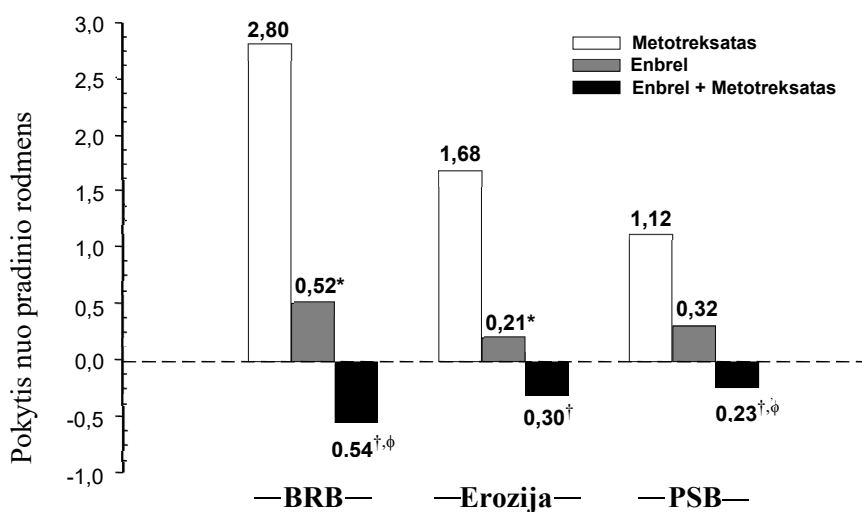
Klinikinis veiksmingumas po 12 mėnesių: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu

Vertinamas dydis	Metotreksatas (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK^a			
ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
LAS			
Pradinis balų skaičius ^b	5,5	5,7	5,5
Balų skaičius 52 savaitę ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
SVK			
Pradinis	1,7	1,7	1,8
52 savaitę	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Ligoniai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.
b: Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.
c: Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6
Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginus Enbrel + metotreksatas su metotreksatu, o φ = p < 0,05 Enbrel + metotreksatas, palyginus su Enbrel.

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis Enbrel vartojusių grupėje, palyginus su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei vienas ar kitas vaistinis preparatas (žr. paveikslą žemiau).

Radiografinis progresavimas: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn.-20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = $p < 0,05$ lyginant Enbrel su metotreksatu, [†] = $p < 0,05$ lyginant Enbrel + metotreksatas su metotreksatu ir ϕ = $p < 0,05$ lyginant Enbrel + metotreksatas su Enbrel

Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir Enbrel monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonų, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BRB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien Enbrel ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; $p < 0,05$). Skirtumas tarp vien Enbrel ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$). Pacientų, tyrimo metu baigusį visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklu metodu placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg Enbrel du kartus per savaitę. 8-ą gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų Enbrel vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašus; 16-ą gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta.

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti Enbrel pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“ yra tie ligoniai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Enbrel veiksmingumas su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant Enbrel ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo Enbrel saugumas ir veiksmingumas tirtas keturiuose randomizuotuose, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Svarbiausias veiksmingumo rodmuo visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje

grupėje, kuriems 12-tą preparato vartojimo savaitę PPSI buvo 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, lyginant su pradžioje buvusią būklę).

Pirmame tyrime, kuris buvo antros fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokštelinė psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Iš šimto dvylikos (112) pacientų atsitiktiniu būdu parinkti asmenys 24 savaites du kartus per savaitę vartojo po 25 mg Enbrel dozę (n = 57) arba placebo (n = 55).

Antrame tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir pirmame tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Enbrel šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų Enbrel dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

Trečiame tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir antrame tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg Enbrel dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviru būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę.

Ketvirtame tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir antrame ir trečiame tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg Enbrel arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaičių, po to atviru būdu visi pacientai dar 12 savaičių vartojo 50 mg Enbrel dozę kartą per savaitę.

Pirmame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (30 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginus su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). Dvidešimt ketvirtą savaitę Enbrel vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginus su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi antro, trečio ir ketvirto tyrimų duomenys pateikti žemiau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

Atsakas (%)	-----2 tyrimas----- ---				-----3 tyrimas----- -				-----4 tyrimas----- ---				
	Place- bas n = 166 12 sav.	-----Enbrel----- -				Place- bas n = 193 12 sav.	-----Enbrel----- -				Place- bas n = 46 12 sav.	-----Enbrel----- ---	
		25 mg du kartus per savaitę n = 16 2 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 16 2 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 164 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 164 24 sav. ^a		25 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 96 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 90 24 sav. ^a			
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83		
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71		
SBDV ^b , aiškus arba beveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64		

* $p \leq 0,0001$ palyginus su placebo

- Antrame ir ketvirtame tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg Enbrel kartą per savaitę.
- Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems Enbrel, palyginus su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

Antrame tyrime buvo gydymo nutraukimo periodas: ligoniai, kurių PPSI dvidešimt ketvirtą savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireiškė atoveiksmio reakcija (PPSI \geq 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo pakartojimas yra naudingas.

Trečiame tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems dvyliktą savaitę dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 ir toliau gerėjo tarp 12-36 savaitės.

Ketvirtame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (38 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 50 mg dozę vieną kartą per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir dvidešimt ketvirtą savaitę 71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirų tyrimų, kuriuose Enbrel buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis

arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkretaus paciento poreikiais.

Antikūnai prieš Enbrel

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai nebuvo neutralizuojantys ir bendrai buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujimų reiškinų nenustatyta.

Klinikinių tyrimų metu tiriamiesiems, iki 12 mėnesių vartojusiems patvirtintas etanercepto dozės, bendras antikūnų prieš etanerceptą susidarymas siekė apie 6 % reumatoidiniu artritu sergantiems tiriamiesiems, 7,5 % psoriaziniu artritu, 2 % ankiloziniu spondilitu, 7 % psoriaze, 9,7 % vaikų ir paauglių psoriaze ir 4,8 % idiopatinio jaunatviniu artritu sergantiems tiriamiesiems.

Numatoma, kad ilgalaikių (iki 3,5 metų trukmės) tyrimų metu tiriamųjų, kuriems susidarė antikūnų prieš etanerceptą, dalis laikui bėgant didės. Tačiau dėl trumpalaikio pobūdžio kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis paprastai sudarė mažiau kaip 7 % reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergantiems tiriamiesiems.

Ilgalaikio psoriazės tyrimo metu, pacientams 96 savaites vartojant 50 mg du kartus per savaitę, kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis buvo maždaug 9 %.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermenitinės analizės (*ELISA*) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Specialių grupių pacientai

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyvaus žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkstų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, sergantys idiopatinio jaunatviniu artritu

69 jaunatviniu idiopatinio poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4-17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio Enbrel dozė.

Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10-17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 mcg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatinio artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas,

kurioms buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

Suaugusieji

Absorbcija

Etanerceptas, suleistas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absoliutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato leidžiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams suleidus po oda vienkartinę 25 mg Enbrel dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{max} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{min} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis $AUC - 297 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg}\cdot\text{val./l}$. Atviru būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Ankliozių spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto pusiausvyros apykaitos AUC , vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug $0,066 \text{ l/val.}$ ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams ($0,11 \text{ l/val.}$). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankilozių spondilitu arba plokšteline psoriaze, Enbrel farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdaus klirensa prisotinimo visoje dozavimo kitimo srityje nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių Enbrel tyrimų metu nenustatytas toksinis dozės ribojantis poveikis ar toksiškumas veikiamam organui. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad Enbrel nepasižymi genotoksinio poveikiu. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su Enbrel neatlikta dėl graužikų organizme susidarančių neutralizuojančių antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms suleidus vienkartinę 2000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1000 mg/kg dozę į veną, Enbrel nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišto. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę leidžiamas po oda 15 mg/kg Enbrel nesukėlė toksinio dozės ribojančio poveikio ar toksiškumo organui-taikiniui. Suleidus tokią dozę, AUC apibrėžiančios vaistinio preparato koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Manitolis (E421)
Sacharozė
Trometamolis

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Cheminiu ir fizikiniu požiūriu išlieka stabilus vartojimui 6 valandas po paruošimo, esant ne aukštesnei nei 25 °C temperatūrai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Enbrel galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus stiklo (2 ml I tipo) flakonai, užkimšti guminiu kamščiu, padengtu aliuminiu ir nuplėšiamu plastikiniu dangteliu. Enbrel tiekiamas kartu su injekciniu bakteriostatiniu vandeniu užpildytais švirkštais. Švirkštai yra iš I tipo stiklo. Švirkšto dangtelio sudėtyje yra sauso natūraliojo kaučiuko (latekso) (žr. 4.4 skyrių). Dėžutėje yra 4 flakonai su Enbrel, 4 injekciniu užpildyti vandeniu švirkštai, 4 adatos, 4 flakono adapteriai ir 8 spiritu suvilgyti tamponai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo ir ruošimo instrukcija

Prieš vartojimą ir leidimą po oda, Enbrel paruošiamas su 1 ml injekcinio vandens. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabalėlių, dribsnių ar dalelių. Flakone gali likti baltų putų – tai normalu. Jeigu visi milteliai flakone neištirpsta per 10 minučių, Enbrel vartoti draudžiama. Tokiu atveju paimkite naują flakoną ir paruoškite iš naujo.

Išsamią Enbrel flakono turinio ruošimo ir paruošto Enbrel vaistinio preparato vartojimo instrukciją žr. pakuotės lapelio 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/022

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. vasario 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. lapkričio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Kiekviename dozės skaičiuoklio užtaise yra 25 mg etanercepto.

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Kiekviename dozės skaičiuoklio užtaise yra 50 mg etanercepto.

Etanerceptas yra žmogaus naviko nekrozės faktoriaus receptoriaus p75 Fc sulietas baltymas, pagamintas DNR rekombinantinės technologijos būdu kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) žinduolių ekspresinėje sistemoje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas, arba blyškiai rudas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Enbrel kartu su metotreksatu vartojamas suaugusių žmonių vidutinio sunkumo ir sunkiam aktyviam reumatoidiniam artritui gydyti, kai ligos eigą modifikuojantys vaistai nuo reumato, įskaitant metotreksatą (išskyrus atvejus, kai jį vartoti draudžiama), buvo nepakankamai veiksmingi.

Galima taikyti Enbrel monoterapiją tuo atveju, kai ligonis metotreksato netoleruoja arba toliau vartoti metotreksato negalima.

Enbrel taip pat galima gydyti suaugusius ligonius, sergančius sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritą, kurie anksčiau metotreksato nevartojo.

Rentgenologinio tyrimo duomenimis, vienas arba kartu su metotreksatu vartojamas Enbrel mažina sąnarių ligų progresavimo greitį; taip pat preparatas gerina fizinę funkciją.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Poliartrito (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitusio oligoartrito gydymas vaikams nuo 2 metų ir paaugliams, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Psoriazinio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į gydymą metotreksatu yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja gydymo metotreksatu.

Su entezitu susijusio artrito gydymas paaugliams nuo 12 metų, kurių atsakas į įprastinį gydymą yra nepakankamas arba yra įrodyta, kad jie netoleruoja įprastinio gydymo.

Psoriazinis artritas

Suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, kai prieš tai ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato poveikis buvo nepakankamas. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams Enbrel pagerina fizinę funkciją; rentgenologinio tyrimo duomenimis, šios ligos simetrinio poliartrito potipiais sergantiems pacientams vaistinis preparatas mažina periferinių sąnarių ligų progresavimo greitį.

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas (AS)

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu ir kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Suaugusiems pacientams, sergantiems sunkiu ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių, kuriems pasireiškia objektyvių uždegimo požymių, pavyzdžiui, C-reaktyvaus baltymo (CRB) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) nustatomas požymių sustiprėjimas, ir kurių atsakas į gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) nepakankamas.

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba šiuos preparatus vartoti draudžiama, arba pacientas jų netoleruoja.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais arba fototerapija buvo nesėkminga arba pacientas jų netoleruoja.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enbrel skirti ir gydymą stebėti gali tik tinkamos kvalifikacijos gydytojas – reumatoidinio, jaunatvinio idiopatinio, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, plokštelinės psoriazės arba vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės specialistas, turintis patirties diagnozuojant ir gydant šias ligas. Enbrel gydomiems pacientams reikia išduoti paciento kortelę.

Tiekiami 25 mg ir 50 mg stiprumo Enbrel dozės skaičiuoklio užtaisai. Enbrel taip pat tiekiamas 10 mg, 25 mg ir 50 mg stiprumo.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojamą 25 mg Enbrel dozę leisti du kartus per savaitę. Įrodyta, kad alternatyvus vartojimo būdas – 50 mg vieną kartą per savaitę – taip pat yra saugus ir veiksmingas (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė yra 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Visoms aukščiau nurodytoms indikacijoms prieinami duomenys rodo, kad paprastai klinikinis atsakas pasiekiamas per 12 gydymo savaitių. Jeigu šiuo laikotarpiu pacientui nepasireiškė atsakas į gydymą, gydymo tęsimą būtina kruopščiai apsvarstyti.

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 25 mg Enbrel dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaitių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Enbrel reikia vartoti iki 24 savaitių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaitių poveikis nepasireiškia, tolimesnį preparato vartojimą reikia nutraukti. Jeigu pakartotinai skiriamas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytos gydymo trukmės. Vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Specialių grupių pacientai

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Dozės koreguoti nereikia. Dozavimas ir vartojimas toks pat kaip 18–64 metų pacientams.

Vaikų populiacija

Enbrel dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal kūno svorį. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg, reikia tiksliai nustatyti dozę pagal mg/kg, naudojant miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui ar miltelius injekciniam tirpalui (žr. toliau pateiktas dozes konkrečiai indikacijai). Pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima dozuoti preparatą naudojant fiksuota doze užpildytą švirkštą, užpildytą švirkštiklį arba dozės skaičiuoklio užtaisą.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti.

Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3–4 dienas, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, gydymą apsvarsčius reikia nutraukti.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartojimui vaikų, kurie serga JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

Oficialių klinikinių tyrimų su 2–3 metų vaikais neatlikta. Vis dėlto riboti saugumo duomenys iš pacientų registro rodo, kad kiekvieną savaitę suleidžiant po oda 0,8 mg/kg dozę, saugumo savybės 2–3 metų vaikams yra panašios į suaugusiųjų bei 4 metų ar vyresnių vaikų (žr. 5.1 skyrių).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

Rekomenduojama dozė yra 0,8 mg/kg (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje) kartą per savaitę ne ilgiau kaip 24 savaites. Pacientams, kuriems po 12 savaitių poveikis nepasireiškia, tolimesnį preparato vartojimą reikia nutraukti.

Jei indikuotinas pakartotinis gydymas Enbrel, reikia laikytis aukščiau nurodytų rekomendacijų dėl gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

Enbrel paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams plokštelinei psoriazei gydyti.

Vartojimo metodas

Leisti po oda

Visą dozės skaičiuoklio užtaiso turinį (0,5 ml, jei dozės stiprumas 25 mg, arba 1 ml, jei dozės stiprumas 50 mg) reikia suleisti tik naudojant prietaisą SMARTCLIC, skirtą injekcijoms po oda. Tinkamos injekcijos vietos yra pilvas, viršutinė šlaunų dalis arba, jeigu injekciją atlieka prižiūrintysis asmuo – išorinė žastų sritis.

Enbrel injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise skirtas vartoti vieną kartą kartu su prietaisu SMARTCLIC. Po tinkamo injekcijos metodo mokymo, pacientai gali susileisti dozę patys prietaisu SMARTCLIC su vienkartinio dozės skaičiuoklio užtaisu, jeigu gydytojas nustato, kad tai įmanoma, ir jie gauna medicininę priežiūrą, kai reikia. Gydytojas turi aptarti su pacientu, kokia injekcijos forma jam tinkamiausia.

Suleidžiant reikia vadovautis vartojimo instrukcijomis pakuotės lapelio pabaigoje ir naudotojo vadove, tiekiamame kartu su prietaisu SMARTCLIC (žr. 6.6 skyrių). Išsamios instrukcijos apie netyčinį dozavimą ar vartojimo dažnumo variacijas, įskaitant praleistas dozes, pateiktos pakuotės lapelio 3 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sepsis ar sepsio grėsmė.

Enbrel nereikėtų pradėti vartoti, jei sergama aktyviomis infekcinėmis ligomis, tarp jų lėtinėmis ar lokaliomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento dokumentuose reikia aiškiai užrašyti (arba nurodyti) paskirto vaistinio preparato sugalvotą pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

Prieš gydymą Enbrel, gydymo metu ir po gydymo reikia tikrinti, ar pacientams nėra infekcijų, atsižvelgiant į tai, kad etanercepto vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 70 val. (nuo 7 val. iki 300 val.).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių). Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Ligonių, kuriems vartojant Enbrel vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Enbrel vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Enbrel saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo būti atsargus, jeigu Enbrel skiria pacientams, anksčiau sirgusiems kartotinėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali sąlygoti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar menkai pasiduodančiu gydymui cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

Enbrel gydytiems pacientams nustatyti aktyvios tuberkuliozės atvejai, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozę.

Prieš pradėdant gydymą Enbrel, reikia įvertinti, ar kiekvienas pacientas serga aktyvia ir neaktyvia (latentine) tuberkulioze. Šis įvertinimas turi apimti išsamią ligos istoriją su asmenine tuberkuliozės ar galimo ankstesnio kontakto su sergančiuoju tuberkulioze ir ankstesnio ir (arba) dabar taikomo imunosupresinio gydymo anamneze. Visiems pacientams reikia atlikti atitinkamus patikros tyrimus, t. y., tuberkulino odos testą ir krūtinės ląstos rentgeno tyrimą (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Atliktus tyrimus rekomenduojama įrašyti į paciento kortelę. Vaistus skiriančias asmenys turi atsižvelgti į tai, kad tuberkulino odos testo rezultatai gali būti klaidingai neigiami, ypač pacientų, kurie sunkiai serga arba kurių imunitetas yra susilpnėjęs.

Jei diagnozuota aktyvi tuberkuliozė, gydymo Enbrel pradėti negalima. Jei diagnozuota neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, latentinės tuberkuliozės gydymą reikia pradėti vaistais nuo tuberkuliozės prieš pradėdant skirti Enbrel ir laikantis vietinių rekomendacijų. Tokiu atveju reikia labai gerai įvertinti gydymo Enbrel naudos ir rizikos santykį.

Visus pacientus reikia informuoti, kad gydymo Enbrel metu pastebėję tuberkuliozei būdingus požymius ir (arba) simptomus (pvz., nepraeinančią kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems buvo skiriama kartu vartojamų TNF antagonistų, įskaitant Enbrel. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Enbrel pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Enbrel reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistiniais preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, turi būti nutrauktas Enbrel vartojimas ir skirtas efektyvus priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

Enbrel vartojantiems pacientams nustatyti hepatito C pasunkėjimo atvejai. Pacientams, anksčiau sirgusiems hepatitu C, Enbrel reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su anakinra

Enbrel ir anakinros vartojimas, palyginus su vien Enbrel vartojimu, susijęs su sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos pavojumi. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl vartoti kartu Enbrel ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.5 skyrių).

Alerginės reakcijos

Dažnai pranešama apie alergines reakcijas, atsirandančias vartojant Enbrel. Pasireiškė alerginės reakcijos, tarp jų angioneurozinė edema ir dilgėlinė; pasitaikė sunkių reakcijų. Prasidėjus bet kuriai sunkiai alerginei ar anafilaksinei reakcijai, Enbrel vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą gydymą.

Dozės skaičiuoklio užtaiso adatos dangtelio sudėtyje yra latekso (sausos natūralios gumos), galinčio sukelti padidėjusio jautrumo reakcijų ruošiant vaistinį preparatą arba Enbrel skiriant žmonėms, kurie yra (arba gali būti) jautrūs lateksui.

Dozės skaičiuoklio užtaise esančio užpildyto šviršksto adatos dangtelio sudėtyje yra latekso (sausos natūralios gumos). Pacientai arba prižiūrintieji asmenys prieš pradėdami vartoti (arba leisti) Enbrel turi pasitarti su gydytoju, jeigu adatos dangtelį lies arba jeigu Enbrel bus gydomi žmonės, kuriems nustatytas arba gali būti padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.

Imunosupresija

TNF antagonistai, įskaitant Enbrel, gali bloginti organizmo apsaugą nuo infekcijų ir piktybinių procesų, nes TNF daro poveikį uždegimui ir moduliuoja ląstelinį imuninį atsaką. Tyrimo, kuriame dalyvavo 49 Enbrel vartoję suaugę pacientai, duomenimis, nebuvo įrodymų, kad slopinama lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, sumažėja imunoglobulinų kiekis ar pakinta efektorinių ląstelių populiacijų sudėtis.

Dviem pacientams, sergantiems idiopatinio jaunatviniū artritu, prasidėjo vėjaraupiai ir atsirado aseptinio meningito požymių ir simptomų, kurie praėjo be pasekmių. Pacientams, kurie glaudžiai kontaktavo su asmenimis, sergančiais *varicella* viruso sukelta infekcine liga, Enbrel vartojimą reikia laikinai nutraukti ir galbūt skirti profilaktinį gydymą imunoglobulinu prieš *Varicella Zoster*.

Enbrel saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Vaistui esant rinkoje, nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Kontroliuojamų klinikinių TNF antagonistų tyrimų metu pacientai, gydyti TNF antagonistais, dažniau susirgo limfoma, palyginti su kontrolinės grupės ligoniais. Vis dėlto toks sutrikimas atsirado retai, o placebo vartoję pacientai stebėti trumpiau nei TNF antagonistais gydyti ligoniai. Preparatui esant rinkoje, TNF antagonistais gydytiems pacientams nustatyta leukemijos atvejų. Ilgai trunkančiu labai aktyviu uždegiminiu reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms apskritai padidėja limfomos ir leukemijos atsiradimo pavojus; tai apsunkina rizikos įvertinimą.

Remiantis turimais duomenimis, negalima paneigti limfomos, leukemijos ar kitų kraujodaros ar solidinių piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems pacientams. Gydymą TNF antagonistais reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau nustatyta piktybinė liga arba kai svarstoma, ar reikia tęsti gydymą pacientams, kuriems atsirado piktybinė liga.

Preparatui esant rinkoje, nustatyti piktybinių ligų (kartais mirtinų) atvejai vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų) suaugusiesiems, gydytiems TNF antagonistais (gydymas pradėtas ≤ 18 metų amžiaus), įskaitant Enbrel. Maždaug pusė iš šių atvejų buvo limfomos. Kiti atvejai buvo įvairios piktybinės ligos, įskaitant retas piktybines ligas, paprastai susijusias su imunosupresija. Negalima paneigti piktybinių ligų atsiradimo pavojaus TNF antagonistais gydomiems vaikams ir paaugliams.

Odos vėžys

TNF antagonistais, įskaitant Enbrel, gydytiems pacientams nustatyta melanominio ir nemelanominio odos vėžio (NMOV) atvejų. Preparatui esant rinkoje, Enbrel gydytiems pacientams labai nedažnai nustatyta Merkelio ląstelių karcinomos atvejų. Visiems pacientams, ypač kuriems yra odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama reguliariai atlikti odos tyrimus.

Apjungus kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus, Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gyvosios vakcinos neskirti gydymo Enbrel metu. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą gyva vakcina pacientams, vartojantiems Enbrel. Dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriaziniu artritu sergantiems suaugusiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriaziniu artritu sirgusių bei Enbrel vartojusių pacientų pasireiškė veiksmingas B ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais Enbrel. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Enbrel gali susidaryti autoimuninių antikūnų (žr. 4.8 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pranešta, kad retai ligoniams, vartojantiems Enbrel, gali būti pancitopenija ir itin retai aplastinė anemija, kuri kartais baigiasi mirtimi. Reikia būti atsargiems, jei būtina skirti Enbrel ligoniui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Enbrel vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai ištirti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Enbrel vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Enbrel, retai pasireiškė demielinizuojantys CNS sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Taip pat retai nustatyta demielinizuojančios polineuropatijos (įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją) atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas Enbrel poveikis pacientams, sergantiems išsėtine skleroze, neatlikta, tyrimų su kitais TNF antagonistais duomenimis, išsėtinės sklerozės aktyvumas, vartojant šiuos vaistinius preparatus, didėja. Jei žinoma ar įtariama, kad yra demielinizuojanti liga ar yra padidėjęs pavojus susirgti ja, rekomenduojama prieš pradėnant Enbrel vartojimą atidžiai įvertinti riziką ir galimą naudą, įskaitant neurologinės būklės įvertinimą.

Vartojimas su kitais vaistiniaisiais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad Enbrel, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Enbrel derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą įvertinantis tyrimas. Ilgalaikio Enbrel vartojimo kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato saugumas netirtas.

Enbrel vartojimas kartu su kitais sisteminiu poveikio preparatais ir fototerapija psoriaze sergantiems pacientams netirtas.

Inkštų ir kepenų nepakankamumas

Farmakokinetikos tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių), pacientams, sergantiems inkštų ar kepenų ligomis, dozės keisti nereikia; šių pacientų gydymo klinikinė patirtis yra maža.

Stazinis širdies nepakankamumas (stazinis kardialinis nepakankamumas)

Skirti Enbrel pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu (SŠN), reikia atsargiai. Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų, kad ligoniams, vartojantiems Enbrel (pažymint arba ne ir kitus nustatytus ligą skatinančius veiksnius), SŠN sunkėjo. Taip pat gauta pranešimų apie retus (<0,1 %) išsivysčiusio SŠN atvejus, įskaitant SŠN pacientams, kuriems anksčiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų nustatyta nebuvo. Kai kurie tų pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus. Du dideli klinikiniai tyrimai, kurių metu pacientai, sergantys SŠN, vartojo Enbrel, buvo nutraukti pirma laiko dėl nepakankamo vaistinio preparato veiksmingumo. Tačiau, nors ir negalutiniais duomenimis, vieno iš jų metu gauti duomenys rodo, kad vartojant Enbrel stazinis širdies nepakankamumas gali turėti tendenciją blogėti.

Alkoholinis hepatitas

2 fazės randomizuoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu 48 hospitalizuotiems pacientams vartojant Enbrel arba placebo vidutinio sunkumo arba sunkiam alkoholiniam hepatitui gydyti, Enbrel nebuvo veiksmingas, o Enbrel gydytų pacientų mirtingumas po 6 mėnesių buvo reikšmingai didesnis. Todėl nereikėtų Enbrel skirti pacientų alkoholiniam hepatitui gydyti. Gydytojai turi atsargiai skirti Enbrel pacientams, kurie, be kitų ligų, serga vidutinio sunkumo arba sunkiu alkoholiniu hepatitu.

Vegenerio granulomatozė

Placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 89 įprastais preparatais (įskaitant ciklofosamidą ar metotreksatą bei gliukokortikoidus) gydyti bei papildomai Enbrel vartoję suaugę pacientai (gydymo trukmės mediana – 25 mėnesiai), metu nenustatyta, kad Enbrel veiksmingas gydant Vegenerio granulomatozę. Įvairių tipų ne odos piktybinėmis ligomis daug dažniau susirgdavo pacientai, gydyti Enbrel negu kontrolinėje grupėje. Enbrel Vegenerio granulomatozės gydyti nerekomenduojama.

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo diabeto, pradėjus vartoti Enbrel, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistų nuo diabeto vartojimą.

Specialių grupių pacientai

Senyvi pacientai

Reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito 3 fazės tyrimais tarp Enbrel vartojančių 65 metų amžiaus bei vyresnių pacientų ir jaunesnių pacientų jokių nepageidaujamų reiškinių, sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų bendrų skirtumų nenustatyta. Tačiau gydant senyvo amžiaus pacientus reikia būti atsargiems ir ypatingą dėmesį skirti infekcijų atsiradimui.

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą Enbrel, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepėjimai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. Vakcinacija, viršuje).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, galima informuoti, kad šiame vaistiniame preparate esantis natrio kiekis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems kartu Enbrel ir anakinrą, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau, nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel ar vien anakinrą (ankstesni duomenys).

Be to, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo, kurio metu suaugę pacientai vartojo metotreksatą kaip foninį vaistinį preparatą, duomenys rodo, kad pacientai, gydomi Enbrel ir anakinra, sirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis (7 %) ir neutropenija dažniau negu tie, kurie buvo gydomi vien Enbrel (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Nenustatyta, kad vartojant kartu Enbrel ir anakinrą būtų didesnė klinikinė nauda, todėl toks vaistinių preparatų derinys nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir Enbrel kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduotinas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

Klinikinio tyrimo metu suaugusiems pacientams, vartojantiems pastovią sulfasalazino dozę, papildomai skirta Enbrel. Pacientų, kurie vartojo abu vaistinius preparatus, vidutinis leukocitų skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai, palyginti su vartojusiais tik Enbrel arba sulfasalaziną. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma. Gydytojai turi atsargiai apsvarstyti, ar skirti preparatą kartu su sulfasalazinu.

Sąveikos nebuvimas

Klinikinių tyrimų duomenimis, Enbrel nesąveikauja su gliukokortikoidais, salicilatais (išskyrus sulfasalaziną), nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), skausmą malšinančiais vaistais ar metotreksatu. Apie vakcinaciją – žr. 4.4 skyrių.

Atliekant tyrimus su metotreksatu, digoksinu ar varfarinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp vaistų nepastebėta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims reikia apsvarstyti tinkamos kontracepcijos naudojimo galimybę gydymo Enbrel metu ir 3 savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai, jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkiukams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviem stebimaisiais kohortų tyrimais. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmuoju trimestru buvo ekspozicija etanerceptu su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu (n = 370) ar kitais TNF antagonistais (n = 164) nebuvo (nustatytas nelyginis santykis 2,4, 95 % PI: 1,0–5,5). Didžiųjų

sklaidos trūkumų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus sklaidos trūkumus; ypatingo anomalijų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto (n = 425) ir nebiologinių vaistų (n = 3497) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios didžiųjų sklaidos trūkumų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu, nekoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0,79-1,90; patikslintas ŠS = 0,96; 95% PI: 0,58–1,60). Šis tyrimas taip pat parodė, kad kūdikiams per pirmuosius gyvenimo metus, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, nebuvo padidėjusi smulkių sklaidos trūkumų priešlaikinio gimimo, negyvagimystės arba infekcijos rizika. Enbrel nėštumo metu galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

Etanerceptas įveikia placentos barjerą ir, jei motina nėštumo metu buvo gydyta Enbrel, jo aptinkama kūdikio serume. Nors klinikinis šių duomenų poveikis nežinomas, tačiau kūdikiams gali būti padidėjęs infekcijos pavojus. Kūdikių gyvosiomis vakcinomis skiepyti paprastai nerekomenduojama 16 savaičių po motinos suvartotos paskutinės Enbrel dozės.

Žindymas

Žindančioms žiurkėms vaistinio preparato suleidus po oda, etanercepto išsiskyrė į žiurkių pieną. Be to, etanercepto aptikta žiurkiukų serume. Iš ribotos informacijos, paskelbtos literatūroje, matyti, kad į motinos pieną patenka nedidelis etanercepto kiekis. Galima apsvarstyti galimybę skirti etanerceptą žindymo metu, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Nors manoma, kad sisteminis poveikis žindomam kūdikiui bus nedidelis, nes etanerceptas virškinimo trakte daugiausia yra suskaidomas, duomenų apie sisteminį poveikį žindomam kūdikiui yra nedaug. Todėl gyvųjų vakcinų (pvz., BCG) skyrimas žindomam kūdikiui, kai motina vartoja etanerceptą, gali būti svarstomas praėjus 16 savaičių po žindymo nutraukimo (arba anksčiau, jei etanercepto koncentracija kūdikio serume per maža, kad ją būtų galima nustatyti).

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrajai reprodukcinei elgsenai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enbrel gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, buvo reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, patinimas, niežulys, paraudimas ir kraujavimas įdūrimo vietoje), infekcinės ligos (pvz., viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos, bronchitas, šlapimo pūslės infekcinės ligos ir odos infekcinės ligos), galvos skausmas, alerginės reakcijos, autoantikūnų atsiradimas, niežulys ir karščiavimas.

Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie sunkias nepageidaujamas reakcijas. TNF antagonistai, pavyzdžiui, Enbrel, veikia imuninę sistemą ir jų vartojimas gali paveikti organizmo atsparumą infekcijoms ir vėžiui. Sunkiomis infekcinėmis ligomis sirgo mažiau kaip 1 iš 100 pacientų, gydytų Enbrel. Buvo ir pranešimų apie mirtinus atvejus ir gyvybei pavojingas infekcines ligas bei sepsį. Be to, vartojant Enbrel, pranešta apie įvairius piktybinius navikus, įskaitant krūties, plaučių, odos ir limfmazgių (limfoma) vėžį.

Be to, pranešta apie sunkias hematologines, neurologines ir autoimunines reakcijas. Tarp jų buvo retų pranešimų apie pancitopeniją ir labai retų pranešimų apie aplazinę anemiją. Vartojant Enbrel, retais ir labai retais atvejais pasireiškė atitinkamai centrinės ir periferinės demielinizacijos reiškiniai. Gauta retų pranešimų apie raudonąją vilkligę, su raudonąja vilklige susijusias būkles ir vaskulitą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Retas nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$	Labai retas $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinė infekcija (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir legionelių sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanominis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkel ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kapoši sarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr. „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija / anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozito simptomai

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥1/10	Dažnas nuo ≥1/100 iki <1/10	Nedažnas nuo ≥1/1 000 iki <1/100	Retas nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000	Labai retas <1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNS demielinizacija, leidžianti įtarti išsėtinę sklerozę ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant <i>Guillain-Barré</i> sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją (žr. 4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			
Širdies sutrikimai			Stazinioo kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr. 4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazę panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poimė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Glomerulonefritas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo	Reakcija injekcijos vietoje	Pireksija				

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥1/10	Dažnas nuo ≥1/100 iki <1/10	Nedažnas nuo ≥1/1 000 iki <1/100	Retas nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000	Labai retas <1/10 000	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
vietos pažeidimai	(įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą) *					

*žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4 114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių Enbrel, įskaitant 231 pacientą, gydytą Enbrel ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu, užregistruoti 129 nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnumas ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojoje populiacijoje. Maždaug 2 metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 Enbrel vartojančių psoriazinio artritu sergančių ligonių, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose dalyvavo 351 ankilozinio spondilitu sergantis pacientas, 6 Enbrel gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir Enbrel vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

Reumatoidinio bei psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito bei psoriazės klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 7 416 pacientų grupė, metu nustatyta 18 limfomos atvejų.

Apie kai kuriuos piktybinius navikus (tarp jų krūties ir plaučių vėžį bei limfomą) pranešta po vaistinio preparato registracijos (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos injekcijos vietoje

Palyginti su placebo, pacientams, sirgusiems reumatinėmis ligomis ir vartojusiems Enbrel, daug dažniau pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje (atitinkamai 9 % ir 36 %). Reakcijos injekcijos vietoje paprastai pasireiškė pirmą mėnesį. Vidutinė trukmė buvo maždaug 3–5 dienos. Daugumai Enbrel grupės pacientų, kuriems pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje, gydymas nebuvo paskirtas, o daugumai tų, kuriems buvo skirtas gydymas, injekcijos vieta buvo tepama vietoje veikiančiais preparatais, pavyzdžiui, kortikosteroidais, ar paskirti geriamieji antihistamininiai preparatai. Be to, kai kuriems pacientams atsinaujino reakcijos injekcijos vietoje, t. y., kartu su odos reakcija paskutinės injekcijos vietoje pasireiškė reakcijos ankstesnių injekcijų vietose. Šios reakcijos dažniausiai buvo laikinos ir gydant nesikartojė.

Kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, sirgusiems plokšteline psoriaze, per pirmas 12 gydymo savaitių maždaug 13,6 % Enbrel gydytų pacientų, palyginus su 3,4 % vartojusiųjų placebo, pasireiškė reakcijos injekcijos vietoje.

Sunkios infekcinės ligos

Placebu kontroliuojamais tyrimais nebuvo nustatyta sunkių infekcijų (mirtinų, pavojingų gyvybei, reikalaujančių stacionarinio gydymo ar gydymo intraveniniais antibiotikais) padažnėjimo. Sunkios infekcinės ligos pasireiškė 6,3 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, iki 48 mėnesių vartojusių

Enbrel. Nustatytos šios infekcijos: abscesas (įvairiose vietose), bakteriemija, bronchitas, bursitas, celiulitas, cholecistitas, viduriavimas, divertikulitas, endokarditas (įtariamas), gastroenteritas, B hepatitas, herpes zoster, kojų opos, burnos infekcija, osteomielitas, otitas, peritonitas, pneumonija, pielonefritas, sepsis, pūlinis artritas, sinusitas, odos infekcija, odos opos, šlapimo takų infekcija, vaskulitas ir žaizdų infekcija. Dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamo tyrimo metu nustatyta, kad visose trijose grupėse – Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio – sunkių infekcijų pasireiškimo dažnumas buvo panašus. Tačiau negalima atmesti tikimybės, kad Enbrel ir metotreksato derinys infekciją galėtų sukelti dažniau.

Iki 24 savaičių trukusių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių ligonių infekcijų dažnis Enbrel ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Enbrel vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas, pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, streptokokinis fasciitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai aklų ir atvirų tyrimų metu vienam pacientui, sirgusiam psoriaziniu artritu, atsirado sunki infekcija (plaučių uždegimas).

Vartojant Enbrel buvo pranešta apie sunkias ir mirtinas infekcijas, kurias galėjo sukelti šie patogenai: bakterijos, mikobakterijos (tarp jų tuberkuliozės), virusai ir grybeliai. Kai kuriems pacientams, kurie, be reumatoidinio artrito, sirgo kitomis gretutinėmis ligomis (pavyzdžiui, diabetu, staziniu širdies nepakankamumu, anksčiau buvusia aktyvia ar lėtine infekcija), infekcinės ligos prasidėjo per keletą pirmųjų Enbrel vartojimo savaičių (žr. 4.4 skyrių). Gydytas Enbrel gali padidinti ligonių, kuriems nustatytas sepsis, mirštamumą.

Vartojant Enbrel nustatyta oportunistinių infekcijų, įskaitant invazines grybelių, parazitų (įskaitant pirmuonis), virusų sukeliamas infekcijas (įskaitant *herpes zoster*), bakterijų sukeliamas infekcijas (tarp jų *Listeria* ir *Legionella*) bei atipines mikobakterijų sukeliamas infekcijas. Apibendrintais klinikinių tyrimų duomenimis, bendras oportunistinių infekcijų dažnis ištyrus 15 402 tiriamųjų, vartojusių Enbrel, sudarė 0,09 %. Pagal ekspoziciją įvertintas dažnis buvo 0,06 atvejų 100 pacientų per metus. Po vaistinio preparato registracijos maždaug pusė iš visų pasaulyje nustatytų oportunistinių infekcijų atvejų sudarė invazinės grybelinės infekcijos. Dažniausiai nustatytos invazinės grybelinės infekcijos, įskaitant *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ir *Histoplasma*. Invazinės grybelinės infekcijos sudarė daugiau kaip pusę pacientų, kuriems pasireiškė oportunistinių infekcijų, mirties atvejų. Dažniausiai infekcijos mirtimi baigėsi pacientams, sirgusiems *Pneumocystis* pneumonija, nepatikslingomis sisteminėmis grybelinėmis infekcijomis ir aspergiloze (žr. 4.4 skyrių).

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume daugybę kartų skirtingu metu buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių ligonių, kuriems buvo atliktas antinuklearinių antikūnų (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado $\geq 1:40$ dažniau Enbrel (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Ligoniu, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir 4 % placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių Enbrel, ir nė vieno placebo grupėje) metodais. Ligoniams, gydytiems Enbrel, antikardiolipino antikūnų atsirado taip pat panašiai dažniau, palyginti su placebo grupe. Ar ilgalaikis Enbrel vartojimas daro įtaką autoimuninių ligų vystymuisi, nežinoma.

Retai pacientams, įskaitant ir tuos, kuriems nustatytas reumatoidinis faktorius, atsirado kitų autoantikūnų; tai buvo susiję su į vilkligę panašiu sindromu ar bėrimu, klinikiniais simptomais ir biopsijos rezultatais atitinkančiu poūmę odos vilkligės formą ar diskoidinę vilkligę.

Pancitopenija ir aplastinė anemija

Po vaistinio preparato registracijos buvo pranešimų apie pancitopenijos ir aplastinės anemijos atvejus; kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,06 % (dažnio apibūdinimas – retas). Kontroliuojamuose

klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, intersticinės plaučių ligos dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,47 % (dažnio apibūdinimas – nedažnas). Po vaistinio preparato registracijos nustatyti intersticinės plaučių ligos atvejai (įskaitant plaučių uždegimą ir plaučių fibrozę), kai kurie iš jų baigėsi mirtimi.

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems ligoniams, vartojantiems Enbrel ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei ligoniams, kurie vartojo vien Enbrel, o 2 % (3 iš 139) ligonių pasireiškė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius <1000/mm³). Vienam ligoniui su neutropenija prasidėjo celiulitas, kuris praėjo atsigulus į lignoninę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas

Visoms indikacijoms vartojamo etanercepto kontroliuojamų klinikinių tyrimų dvigubai aklaais periodais nepageidaujamo poveikio, susijusio su kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu, dažnis (paplitimas) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,54 % (dažnio apibūdinimas – nedažnas). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, dvigubai aklaais periodais nepageidaujamo poveikio kepenų fermentų koncentracijos padidėjimo dažnis (paplitimas) siekė 4,18 % (dažnio apibūdinimas – dažnas).

Autoimuninis hepatitas

Kontroliuojamuose visoms indikacijoms vartojamo etanercepto klinikiniuose tyrimuose autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) pacientams, vartojantiems etanercepto, bet kartu nevartojantiems metotreksato, siekė 0,02 % (dažnio apibūdinimas – retas). Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose etanerceptą buvo galima vartoti kartu su metotreksatu, autoimuninio hepatito dažnis (sergamumo santykis) siekė 0,24 % (dažnio apibūdinimas – nedažnas).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinium jaunatviniu artritu

Apskritai nepageidaujami reiškiniai jaunatviniu idiopatinium artritu sergantiems vaikams savo dažniu ir pobūdžiu yra panašūs į tuos, kurie būna suaugusiems. Šiame skyriuje aptariami skirtumai ir kitos specialios aplinkybės.

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo idiopatinium jaunatviniu artritu sergantys 2–18 metų pacientai, nustatytos infekcinės ligos dažniausiai buvo lengvos ir atitiko tas, kuriomis paprastai serga poliklinikoje besigydantys vaikai. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai buvo vėjaraupiai su aseptinio meningito, kuris neturėjo pasekmių, požymiais ir simptomais (žr. ir 4.4 skyrių), apendicitas, gastroenteritas, depresija/asmenybės sutrikimai, odos opos, ezofagitas/gastritas, A grupės streptokoko sukeltas sepsinis šokas, I tipo cukrinis diabetas, minkštųjų audinių ir pooperacinės žaizdų infekcijos.

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo idiopatinium jaunatviniu artritu sergantys 4–17 metų vaikai ir paaugliai, 43 iš 69 (62 %) vaikų ir paauglių, kurie tyrimo metu 3 mėnesius vartojo Enbrel (1 atviro tyrimo dalis), pasireiškė infekcijos; jų dažnumas ir sunkumas buvo panašus, kaip ir 58 pacientams, kuriems vaistinio preparato vartojimas pratęstas iki 12 mėnesių. Nepageidujamų reiškinų, vartojant Enbrel, pobūdis ir dažnumas pacientams, sergantiems idiopatinium jaunatviniu artritu, buvo panašus kaip ir suaugusiems, sergantiems reumatoidiniu artritu; dauguma šių reiškinų buvo lengvi. Kai kurie nepageidujami reiškiniai dažniau pasireiškė 69 idiopatinium jaunatviniu artritu sergančių pacientų, 3 mėnesius gydytų Enbrel, grupėje nei 349 reumatoidiniu artritu sergančių suaugusių pacientų grupėje. Tai galvos skausmas (19 % pacientų; 1,7 atvejų pacientui per metus), pykinimas (9 %; 1,0 atvejo pacientui per metus), pilvo skausmas (19 %; 0,74 atvejo pacientui per metus) ir vėmimas (13 %; 0,74 atvejo pacientui per metus).

Klinikiniais idiopatinium jaunatviniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyti 4 makrofagu aktyvacijos atvejai.

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

Atliekant 48 savaičių klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 211 plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių, nustatyti nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti atliekant ankstesnius plokšteline psoriaze sergančių suaugusiųjų tyrimus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikiniais reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nebuvo pastebėta dozė ribojančio toksiškumo. Didžiausia tiriamoji dozė buvo apkrovimo 32 mg/m² dozė, leidžiama į veną, paskui – 16 mg/m² dozės po oda du kartus per savaitę. Vienam reumatoidiniu artritu sergančiam pacientui, per klaidą susileidusiam po 62 mg Enbrel po oda dukart per savaitę 3 savaites, nepasireiškė joks nepageidaujamas poveikis. Priešnuodžio Enbrel nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB01

Naviko nekrozės faktorius (TNF) yra reumatoidinio artrito sukulto uždegimo metu vyraujantis citokinas. TNF kiekis taip pat padidėja ligonių, sergančių psoriaziniu artritu, sinovijoje ir psoriazės plokštelėse bei pacientų, sergančių ankiloziniu spondilitu, serume ir sinoviniame audinyje. Sergant plokšteline psoriaze, dėl uždegimo ląstelių, įskaitant T ląsteles, infiltracijos psoriazės pažeistame audinyje susidaro didesnė TNF koncentracija, palyginus su koncentracija nepažeistoje odoje. Etanerceptas konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie ląstelės paviršiaus receptorių ir tokiu būdu mažina TNF biologinį aktyvumą. Uždegimo citokinai TNF ir limfotoksinas jungiasi prie dviejų skirtingų ląstelės paviršiaus receptorių: 55 kilodaltonų (p55) ir 75 kilodaltonų (p75) naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR). Natūraliai abu TNFR gali būti susijungusios su membrana ir tirpios formos. Manoma, kad tirpūs TNFR reguliuoja TNF biologinį aktyvumą.

TNF ir limfotoksinas daugiausia yra homotrimerai ir jų biologinis aktyvumas priklauso nuo kovalentinio jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR. Tirpių dimerinių receptorių, tokių kaip etanerceptas, afiniškumas TNF yra didesnis negu monomerinių receptorių, todėl jie daug stipriau konkurenciniu būdu slopina TNF jungimąsi prie jam specifinių ląstelės receptorių. Be to, imunoglobulino Fc sritis, panaudota konstruojant sulietą receptoriaus dimero baltymą, pailgina preparato pusinės eliminacijos laiką kraujo serume.

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinių, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame skyriuje pateikti keturių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų suaugusiųjų reumatoidinio artrito, vieno suaugusiųjų psoriazinio artrito, vieno suaugusiųjų ankilozinio spondilito, dviejų suaugusiųjų ašinio spondiloartrito be radiografinių požymių, keturių suaugusiųjų plokštelinės psoriazės, trijų jaunatvinio (juvenilinio) idiopatinio artrito bei vieno vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės tyrimų duomenys.

Suaugusieji, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas

Enbrel veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių tyrimu, atliktu dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu būdu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys ligoniai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistais buvo neveiksmingas. Šešis mėnesius iš eilės du kartus per savaitę ligoniams į poodį buvo leidžiama 10 mg ar 25 mg Enbrel arba placebo. Šio kontroliuojamo tyrimo rezultatai pateikti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

Po 3 ir 6 mėnesių ARK 20 ir 50 atsakas buvo didesnis tų ligonių, kurie buvo gydyti Enbrel, palyginti su gydytais placebo (ARK 20: Enbrel 62 % ir 59 %, placebo 23 % ir 11 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; ARK 50: Enbrel 41 % ir 40 %, placebo 8 % ir 5 % atitinkamai po 3 ir 6 mėnesių; palyginus Enbrel su placebo pagal ARK 20 bei ARK 50 atsaką visais mėnesiais $p < 0,01$).

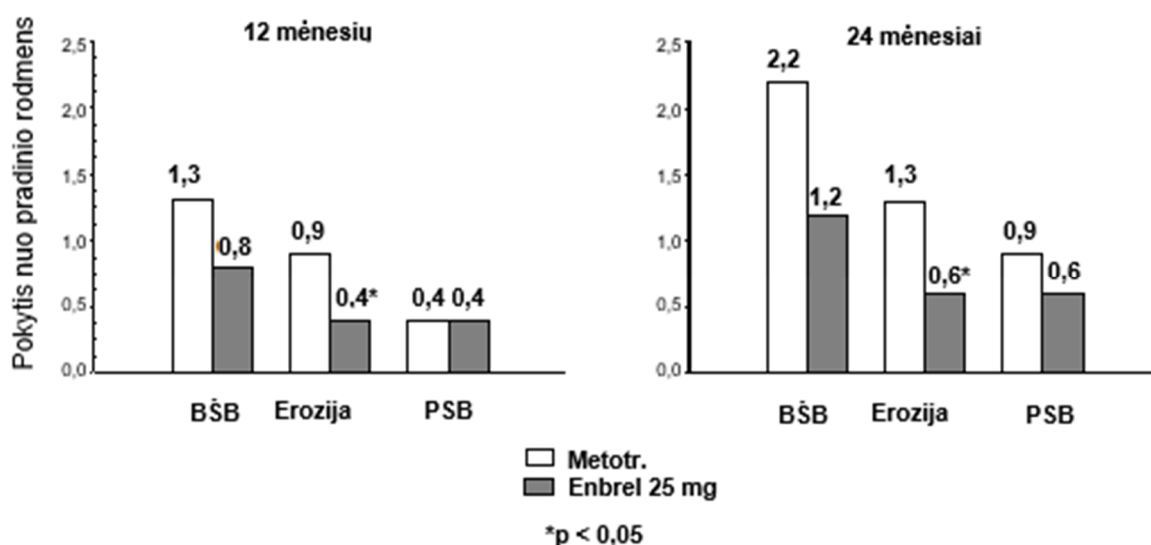
Po 3 ir 6 mėnesių būklė kaip ARK 70 atsakas įvertinta maždaug 15 % ligonių, gydytų Enbrel, ir mažiau kaip 5 %, kurie vartojo placebo. Ligoniams, gydytiems Enbrel, klinikinis atsakas paprastai pasireiškė 1–2 savaitę nuo gydymo pradžios ir beveik visada – po 3 mėnesių. Atsakas priklausė nuo dozės; 10 mg vartojusių ligonių rodmenys buvo tarpiniai tarp tų, kurie vartojo placebo ir 25 mg. Enbrel gavusių pacientų visi ARK kriterijai, taip pat kiti reumatoidinio artrito aktyvumo požymiai, neįtraukti į ARK atsako kriterijus, pvz., rytinis sąstingis, buvo žymiai geresni nei tų, kurie vartojo placebo. Sveikatos vertinimo klausimynas (SVK), į kurį įtraukti neįgalumo, gyvybingumo, psichikos, bendrosios būklės ir su artritu susijusios būklės vertinimai, buvo pildomas tyrimo metu kas trys mėnesiai. Visi SVK vertinimo rezultatai 3 ir 6 mėnesių buvo geresni Enbrel grupėje nei kontrolinėje grupėje.

Nutraukus Enbrel vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atviro tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą Enbrel atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirų pratęsto gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant Enbrel, ilgalaikis tvirtas atsakas tęsėsi iki 10 metų.

Enbrel ir metotreksato veiksmingumas lygintas atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu tyrimu, kurio svarbiausiais tikslas buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (<3 metus), kurie niekada nevartojo metotreksato, būklę aklu radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg Enbrel. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savaičių laikotarpiu vartojant 25 mg Enbrel, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje ligonių neįgalumas buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4–1,5. Vartojant 25 mg Enbrel 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % ligonių SVK balas tapo normalus (mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

Šio tyrimo metu sąnarių pažeidimas buvo nustatomas radiografiniu būdu ir vertinamas bendrais Šarpo (*Sharp*) balais (BŠB) ir jo sudedamosiomis dalimis – erozijos bei sąnarių plyšio susiaurėjimo balais (PSB). Rankos/riešo ir pėdos rentgenogramos buvo vertinamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Vartojant 10 mg Enbrel poveikis sąnarių pažeidimui buvo dėsningai mažiau veiksmingas nei vartojant 25 mg. Tiek 12, tiek 24 mėnesių 25 mg Enbrel poveikis sąnarių erozijai buvo daug geresnis nei metotreksato. BŠB ir PSB skirtumai, vartojant metotreksatą ir 25 mg Enbrel, nebuvo statistiškai reikšmingi. Rezultatai pateikiami toliau paveiksle.

Radiografinis progresavimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir Enbrel arba metotreksatą vartojusių pacientų lyginamieji duomenys



Kitu atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamu dvigubai aklu veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų, nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai) sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent vieno ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Ligoniai gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5-20 mg per savaitę, dozės mediana 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Enbrel kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 70 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo žymiai geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, palyginti su atskirai kiekvieną vaistinių preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti apačioje esančioje lentelėje). Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinis veiksmingumas po 12 mėnesių: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn. – 20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu

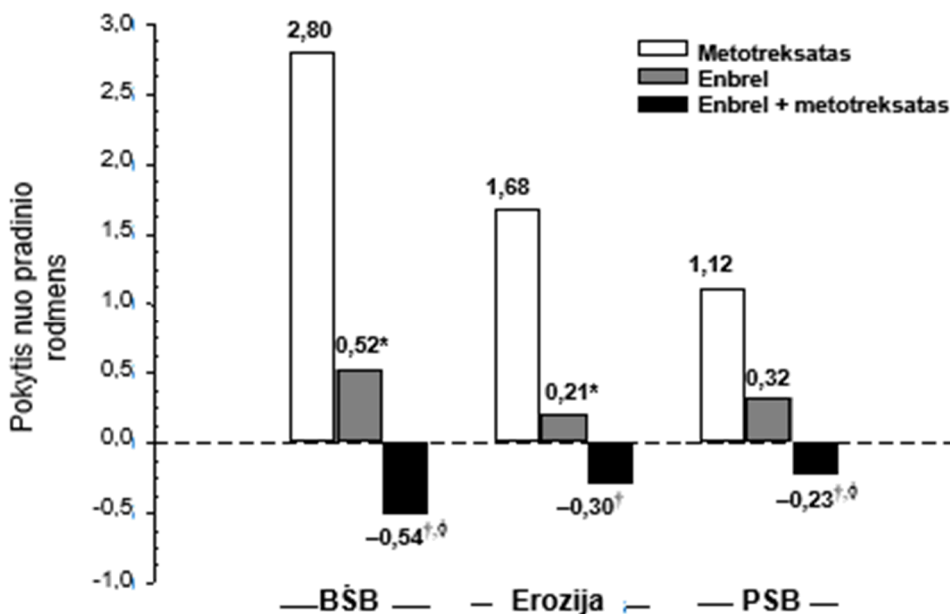
Vertinamas dydis	Metotreksatas (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksatas (n = 231)
Atsakas pagal ARK^a			
ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
LAS			
Pradinis balų skaičius ^b	5,5	5,7	5,5
Balų skaičius 52 savaitę ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
SVK			
Pradinis	1,7	1,7	1,8
52 savaitę	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

Klinikinis veiksmingumas po 12 mėnesių: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn. – 20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu

Vertinamas dydis	Metotreksatas (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksatas (n = 231)
a: Ligoniai, kurie nebaigė viso 12 mėnesių trukmės tyrimo, buvo vertinami kaip asmenys, kurių organizmas į gydymą nereagavo.			
b: Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.			
c: Remisija nustatyta, kai LAS < 1,6			
Porinis p verčių palyginimas: † = p < 0,05, palyginus Enbrel + metotreksatas su metotreksatu, o φ = p < 0,05 Enbrel + metotreksatas, palyginus su Enbrel.			

Radiografinis progresavimas 12-tą mėnesį buvo daug mažesnis Enbrel vartojusių grupėje, palyginus su metotreksatą vartojusių grupe, tačiau šių vaistinių preparatų derinys daug veiksmingiau lėtino radiografinį progresavimą nei vienas ar kitas vaistinis preparatas (žr. paveikslą žemiau).

Radiografinis progresavimas: Enbrel, metotreksato bei Enbrel ir metotreksato derinio lyginamasis poveikis pacientams, 6 mėn. – 20 metų sergantiems reumatoidiniu artritu (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p verčių palyginimas: * = p < 0,05 lyginant Enbrel su metotreksatu, † = p < 0,05 lyginant Enbrel + metotreksatas su metotreksatu ir φ = p < 0,05 lyginant Enbrel + metotreksatas su Enbrel

Gydymas Enbrel kartu su metotreksatu, palyginti su Enbrel monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir Enbrel monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo žymiai pranašesnė ir po 24 mėnesių.

Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonių, kuriems liga po 24 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BŠB pokytis ≤ 0,5) buvo didesnė Enbrel ir metotreksato derinio grupėje, palyginti su vien Enbrel ir vien metotreksatą vartojusių pacientų grupėmis (atitinkamai 62 %, 50 % ir 36 %; p < 0,05). Skirtumas tarp vien Enbrel ir vien metotreksato vartojimo irgi buvo statistiškai reikšmingas (p < 0,05). Pacientų, tyrimo metu baigusią visą 24 mėnesių gydymą, liga neprogresavo atitinkamai 78 %, 70 % ir 61 % atvejų.

50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę (dviejų 25 mg injekcijų po oda) dozės saugumas ir veiksmingumas tirtas dvigubai aklu metodu placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 420 aktyviu reumatoidiniu artritu sergančių pacientų. 53 pacientai vartojo placebo, 214 pacientų – 50 mg Enbrel vieną kartą per savaitę ir 153 pacientų – 25 mg Enbrel du kartus per savaitę. 8-ą gydymo savaitę įvertinus reumatoidinio artrito požymius ir simptomus, paaiškėjo, kad abiejų Enbrel vartojimo būdų saugumas ir veiksmingumas panašus; 16-ą gydymo savaitę abiejų gydymo būdų panašumo (nemažesnio poveikio) nenustatyta. Suleista vienkartinė 50 mg/ml Enbrel dozės injekcija buvo bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Enbrel veiksmingumas vertintas randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu. 18–70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištinusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) arthritus mutilans; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai. Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai aklam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atvirame išplėstiniame tyrime.

Klinikinis atsakas pateikiamas procentais ligonių, kuriems pasireiškė ARK 20, 50 ir 70 atsakas ir psoriazinio artrito atsako kriterijų (PsARK) pagerėjimas. Rezultatai pateikiami lentelėje toliau.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys psoriaziniu artritu, rezultatai

Psoriazinio artrito atsakas	Ligonių procentas	
	Placebas n = 104	Enbrel ^a n = 101
ARK 20		
3 mėn.	15	59 ^b
6 mėn.	13	50 ^b
ARK 50		
3 mėn.	4	38 ^b
6 mėn.	4	37 ^b
ARK 70		
3 mėn.	0	11 ^b
6 mėn.	1	9 ^c
PsARK		
3 mėn.	31	72 ^b
6 mėn.	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel po oda du kartus per savaitę.

b: $p < 0,001$, Enbrel lyginant su placebo.

c: $p < 0,01$, Enbrel lyginant su placebo.

Ligoniams, sergantiems psoriaziniu artritu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (4 savaitė) ir išliko 6 vaistinio preparato vartojimo mėnesius. Enbrel poveikis buvo daug geresnis nei placebo vertinant pagal visus kriterijus ($p < 0,001$); atsakas buvo panašus ir gydant deriniu su metotreksatu, ir be jo. Psoriaziniu artritu sergantiems ligoniams gyvenimo kokybė buvo vertinta kiekvieno vizito metu naudojant sveikatos vertinimo klausimyną (SVK). Visiems

psoriazinio artritu sergantiems bei Enbrel gydomiems pacientams, lyginant su placebo, kiekvieno vizito metu buvo užfiksuoti žymiai pagerėję neįgalumo indekso balai ($p < 0,001$).

Psoriazinio artrito tyrimo metu buvo vertinami radiografiniai pokyčiai. Rankų ir riešų rentgenogramos buvo atliekamos tyrimo pradžioje ir 6, 12 ir 24 mėnesiais. Bendrų Šarpo balų (BŠB) pokyčiai po 12 mėnesių pateikti toliau esančioje lentelėje. Vertinant tyrimo duomenis, ligoniai, kurie dėl bet kurios priežasties pasitraukė iš tyrimo, buvo vertinami kaip pacientai, kuriems liga progresavo. Ligonų, kuriems liga po 12 mėnesių neprogresavo, procentinė dalis (BŠB pokytis $\leq 0,5$) buvo didesnė Enbrel grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (atitinkamai 73 % ir 47 %, $p \leq 0,001$). Enbrel poveikis pacientų, kuriems gydymas buvo tęsiamas antrus metus, radiografiniam progresavimui išliko. Simetriniu poliartritu sergantiems pacientams pastebėtas periferinių sąnarių ligų progresavimo lėtėjimas.

Vidutinis (SP) pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais Šarpo balais

Laikas	Placebas (n = 104)	Etanerceptas (n = 101)
12-tas mėnuo	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SP = standartinė paklaida.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel vartojimas dvigubai aklo tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki dvejų metų.

Enbrel veiksmingumo įrodymų, gydant ligonius, sergančius į ankilozinį spondilitą panašia ir *arthritis mutilans* psoriazine artropatija, nepakanka dėl nedidelio tiriamųjų, dalyvavusių tyrime, skaičiaus. Ligonų, sergančių psoriazinio artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių ligonių gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi ligonių, sergančių ankiloziniu spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankiloziniu spondilitu

Enbrel veiksmingumas gydant ligonius, sergančius ankiloziniu spondilitu, vertintas pagal trijų randomizuotų, dvigubai aklių tyrimų rezultatus, palyginus gydymą 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę su placebo vartojimu. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 401 ligonis, iš jų 203 buvo gydomi Enbrel. Didžiausiam iš šių tyrimų ($n = 277$) dalyvavo pacientai nuo 18 iki 70 metų amžiaus, sergantys aktyviu ankiloziniu spondilitu, vizualinėje analogijų skalėje (VAS) vertintu ≥ 30 balų pagal rytinio sąstingio vidutinę trukmę ir intensyvumą plius apibūdinamą ≥ 30 VAS balų pagal bent 2 iš šių trijų kriterijų: bendrą paciento įvertinimą, vidutinį įvertinimą VAS balais pagal naktinius ir bendruosius nugaros skausmus, 10-ies atsakymų į vonios ankilozinio spondilito funkcinio indekso (VASFI) (angl. *BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) klausimus balų vidurkį. Pacientai, kurie vartojo ligos eigą modifikuojančius priešreumatinius preparatus, NVNU ar kortikosteroidus, galėjo tęsti vartojimą nekeisdami dozės. Tyrimuose nedalyvavo pacientai, sergantys visiška stuburo ankiloze. 138 pacientams 6 mėnesius du kartus per savaitę po oda buvo suleidžiama po 25 mg Enbrel (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo ligoniams, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo.

Pirminis veiksmingumas (ASV 20) – tai ≥ 20 % pagerėjusi mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenų būklė (įvertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, VASFI ir uždegimas), o likusio domeno būklė nepablogėjusi. ASV 50 ir 70 vertinimui, reiškančiam atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimą, buvo naudoti tie patys kriterijai.

Palyginti su placebo, vartojant Enbrel būklė pastebimai pagerėjo per dvi pirmąsias preparato vartojimo savaites pagal ASV 20, ASV 50 ir ASV 70 kriterijus.

Placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo ligoniai, sergantys ankilozinium spondilitu, rezultatai		
	Ligonių procentas	
Poveikis pacientams, kurie serga ankilozinium spondilitu	Placebas n = 139	Enbrel n = 138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel lyginant su placebo.		
b: p = 0,002, Enbrel lyginant su placebo		

Ligoniams, sergantiems ankilozinium spondilitu, kurie vartojo Enbrel, klinikinis poveikis buvo matomas pirmojo vizito metu (2 savaitė) ir truko 6 preparato vartojimo mėnesius. Poveikis buvo panašus, nepriklausomai nuo to, ar pacientas tyrimo pradžioje vartojo kartu kitus vaistinius preparatus, ar ne.

Kitų dviejų mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirto dvigubai aklo, placebu kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankilozinium spondilitu sergantys ligoniai, metu 50 mg Enbrel (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimo vieną kartą per savaitę saugumas ir veiksmingumas buvo palyginti su 25 mg Enbrel vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Enbrel veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savaičių atsitiktinių imčių dvigubai aklą placebu kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinta 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. Atliekant dvigubai aklą tyrimą pacientams 12 savaičių buvo skiriama 50 mg Enbrel per savaitę arba placebo. Pirminis veiksmingumo rodmuo (ASV 40) – 40 % pagerėjusi bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) domenu būklė ir nepablogėjusi likusio domeno būklė. Po dvigubai aklo tyrimo laikotarpio visiems pacientams atviru būdu skirta 50 mg Enbrel per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitėmis atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

Palyginti su placebo, Enbrel lėmė statistiškai reikšmingą ASV 40, ASV 20 ir ASV 5/6 pagerėjimą. Taip pat smarkiai pagerėjo ASV dalinė remisija ir BASLAI 50. 12 savaitės rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje.

Placebu kontroliuojamo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė išraiška

Dvigubai aklo tyrimo klinikinis atsakas 12 savaitę	Placebas N = 106–109*	Enbrel N = 103–105*
ASV** 40	15,7	32,4 ^b
ASV 20	36,1	52,4 ^c
ASV 5/6	10,4	33,0 ^a
ASV dalinė remisija	11,9	24,8 ^c
BASLAI***50	23,9	43,8 ^b

*Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų.

**ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

****Bath* ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

Tarp Enbrel ir placebo, atitinkamai a: $p < 0,001$, b: $<0,01$ ir c: $<0,05$.

Po 12 savaičių nustatytas statistiškai reikšmingas Enbrel vartojančių pacientų kryžmeninio klubo sąnario SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) indekso pagerėjimas, išmatuotas MRT. Pakoreguotasis vidutinis pokytis, palyginti su tyrimo pradžia, Enbrel grupėje buvo 3,8 ($n = 95$), o placebo grupėje – 0,8 ($n = 105$) ($p < 0,001$). 104 savaitę MRT tyrimu nustatytas vidutinis įvertinimo pagal SPARCC skalę pokytis nuo pradinio rodmens visiems Enbrel gydytiems tiriamiesiems buvo 4,64 vertinant kryžmeninį klubo sąnarį ($n = 153$) ir 1,40 vertinant stuburą ($n = 154$).

Vartojant Enbrel, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistiškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų pagerėjimas, įskaitant BASFI (ankilozinio spondilito funkcinis indeksas *Bath*), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

nr-AxSpa pacientų, vartojusių Enbrel, klinikinis atsakas buvo akivaizdus per pirmąją vizitą (po 2 savaičių) ir išliko visus 2 gydymo metus. Visą 2 metų gydymo laikotarpį išliko taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės ir fizinių funkcijų pagerėjimas. Remiantis 2 metų duomenimis naujų saugumo problemų nenustatyta. Iki 104 savaitės 8 tiriamiesiems pasireiškė stuburo rentgenologiniu tyrimu nustatytas abipusis progresavimas iki 2 laipsnio pagal modifikuotą Niujorko radiologinį laipsniavimą, rodantis ašinę spondilootropatiją.

2-asis tyrimas

Šiuo daugiacentriu, atviruoju, 4-osios fazės, 3 periodų tyrimu vertintas gydymo Enbrel nutraukimas ir pakartotinis skyrimas pacientams, sergantiems aktyviu nr-AxSpa, kuriems buvo nustatytas tinkamas atsakas (neaktyvi liga, apibūdinta kaip mažesnė nei 1,3 C reaktyviojo baltymo (CRB) vertė pagal ankilozinio spondilito ligos aktyvumo skalę (angl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS) po 24 gydymo savaičių.

1-ojo periodo metu 209 suaugę (18–49 metų amžiaus) pacientai, kuriems atrankos vizito metu nustatytas aktyvus nr-AxSpa, kurie apibūdinti kaip atitinkantys tarptautinės spondiloartrito draugijos vertinimo (angl. *Assessment of SpondyloArthritis Society*, ASAS) ašinio spondiloartrito klasifikacijos kriterijus (bet neatitinkantys modifikuotą Niujorko AS kriterijų), kuriems nustatyta teigiamų MRT radinių (aktyvus uždegimas, stebimas MRT, kuris, labai tikėtina, rodo sakroilitą, susijusį su SpA) ir (arba) kurių teigiamas djCRB tyrimas (apibūdintas kaip didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo [djCRB] vertė > 3 mg/l) bei kuriems pasireiškia aktyvių simptomų, apibūdintų kaip 2,1 arba didesnė CRB vertė pagal ASDAS, 24 savaites atviruoju būdu gavo 50 mg Enbrel per savaitę kartu su stabilia bazinio NVNU optimaliai toleruojama doze uždegimui gydyti. Taip pat turėjo būti nustatytas nepakankamas pacientų atsakas į du arba daugiau NVNU arba jų netoleravimas. 24-ąją savaitę 119 (57 %) pacientų nustatyta neaktyvi liga ir pradėtas 2-asis periodas – 40 savaičių trukmės nevertinimo fazė, kurios metu tiriamieji nustojo vartoti etanerceptą, tačiau tęsė gydymą baziniu NVNU. Pirminis veiksmingumo rodmuo buvo paūmėjimo pasireiškimas (apibūdintas kaip 2,1 arba didesnis eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal ASDAS) per 40 savaičių po Enbrel vartojimo nutraukimo. Pacientai, patyrę paūmėjimą, vėl gavo gydymą 50 mg Enbrel kas savaitę dar 12 savaičių (3-iasis periodas).

2-uoju periodu pacientų, patyrusių ≥ 1 paūmėjimą, proporcinė dalis padidėjo nuo 22 % (25/112) 4-ąją savaitę iki 67 % (77/115) 40-ąją savaitę. Iš viso 75 % (86/115) pacientų bet kuriuo metu per 40 savaičių Enbrel neįvertinimo laikotarpį patyrė paūmėjimą.

Pagrindinis antrinis 2-ojo tyrimo tikslas buvo įvertinti laiką iki paūmėjimo Enbrel neįvertinimo laikotarpiu ir papildomai palyginti laiką iki paūmėjimo su 1-ojo tyrimo pacientų, atitikusių 2-ojo tyrimo neįvertinimo fazės pradžios reikalavimus ir tęsusių gydymą Enbrel, duomenimis.

Laiko iki paūmėjimo trukmės mediana neįvertinant Enbrel buvo 16 savaičių (95 % PI: 13–24 savaitės). 1-ojo tyrimo metu mažiau kaip 25 % pacientų, nenutraukusių gydymo, patyrė paūmėjimą per 40 savaičių laikotarpį, atitinkantį 2-ojo tyrimo 2-ąjį periodą. Laikas iki paūmėjimo buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis tiriamiesiems, nutraukusiems gydymą Enbrel (2-ajame tyrime), palyginti su tiriamaisiais, kurie nuolat vartojo etanerceptą (1-ajame tyrime); $p < 0,0001$.

Iš 87 pacientų, pradėjusių 3-iojo periodo gydymą ir vėl kas savaitę vartojusių 50 mg Enbrel 12 savaičių, 62 % (54/87) vėl nustatyta neaktyvi liga, o 50 % iš jų ji nustatyta per 5 savaites (95 % PI: 4–8 savaitės).

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

Rekomenduojama vartoti Enbrel pacientams, kurie nurodyti 4.1 skyriuje. Pacientai, kuriems gydymas „buvo nesėkmingas“ yra tie ligoniai, kuriems visų trijų pagrindinių sisteminio gydymo būdų poveikis buvo nepakankamas [psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) < 50 arba PGA mažesnis už gerą] arba liga progresavo, nors buvo gydoma tinkamomis dozėmis pakankamai ilgą laiką, kad būtų galima įvertinti atsaką bent į vieną iš trijų turimų pagrindinių sisteminio gydymo būdų.

Enbrel veiksmingumas su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant Enbrel ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo Enbrel saugumas ir veiksmingumas tirtas keturiuose randomizuotuose, dvigubai akluose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Svarbiausias veiksmingumo rodmuo visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12-tą preparato vartojimo savaitę PPSI buvo 75 (t. y., ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, lyginant su pradžioje buvusiu būkle).

Pirmame tyrime, kuris buvo antros fazės tyrimas, dalyvavo ≥ 18 metų pacientai, kuriems aktyvi, bet stabili plokšteline psoriazė buvo apėmusi ≥ 10 % kūno paviršiaus. Iš šimto dvylikos (112) pacientų atsitiktiniu būdu parinkti asmenys 24 savaites du kartus per savaitę vartojo po 25 mg Enbrel dozę ($n = 57$) arba placebo ($n = 55$).

Antrame tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir pirmame tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10. Enbrel šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg vieną kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai aklo gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų aukščiau minėtų Enbrel dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai aklu būdu pradėti gydyti Enbrel (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

Trečiame tyrime dalyvavo 583 pacientai, įtraukti pagal tuos pačius įtraukimo kriterijus, kaip ir antrame tyrime. Šiame tyrime pacientai vartojo 25 mg arba 50 mg Enbrel dozę arba placebo du kartus per savaitę 12 savaičių, o po to atviru būdu visi pacientai dar 24 savaites vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę.

Ketvirtame tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir antrame ir trečiame tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg Enbrel arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaičių, po to atviru būdu visi pacientai dar 12 savaičių vartojo 50 mg Enbrel dozę kartą per savaitę.

Pirmame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (30 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginus su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). Dvidešimt ketvirtą savaitę Enbrel vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginus su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi antro, trečio ir ketvirto tyrimų duomenys pateikti žemiau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

	-----2 tyrimas-----				-----3 tyrimas----			-----4 tyrimas----		
	Placeb as n = 166 12 sav.	-----Enbrel---		Placeb as n = 193 12 sav.	-----Enbrel----		Placeb as n = 46 12 sav.	-----Enbrel---		
25 mg du kartus per savaitę n = 16 2 12 sav		50 mg du kartus per savaitę n = 16 2 12 sav	25 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.		50 mg du kartus per savaitę n = 196 12 sav.	50 mg kartą per savaitę n = 96 12 sav.		50 mg kartą per savaitę n = 90 24 sav. ^a		
Atsakas (%)										
PPSI 50	14	58 *	70 *	74 *	77	9	64*	77*	9	69* 83
PPSI 75	4	34 *	44	49 *	59	3	34*	49*	2	38* 71
SBDV ^b , aiškus arba beveik aiškus	5	34 *	39	49 *	55	4	39*	57*	4	39* 64

* $P \leq 0,0001$, palyginus su placebo

a. Antrame ir ketvirtame tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg Enbrel du kartus per savaitę arba 50 mg Enbrel kartą per savaitę.

b. Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Aiškūs arba beveik aiškūs apibrėžiami kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

Plokšteline psoriaze sergantiems pacientams, vartojusiems Enbrel, palyginus su placebo vartojusiais pasireiškė reikšmingas pagerėjimas per pirmąjį vizitą (2 savaitės) ir išliko 24 gydymo savaites.

Antrame tyrime buvo gydymo nutraukimo periodas: ligoniai, kurių PPSI dvidešimt ketvirtą savaitę buvo ne mažesnis kaip 50 %, nutraukė preparato vartojimą. Neskyrus gydymo stebėta, ar pacientams nepasireiškė atoveiksmio reakcija (PPSI ≥ 150 % pradinio lygmens) ir per kiek laiko liga atsinaujins (pagerėjimo sumažėjimas mažiausiai per pusę, vertinant gydymo pradžioje ir 24 savaitę). Nutraukus preparato vartojimą, psoriazės simptomai palapsniui atsinaujino vidutiniškai per 3 mėnesius. Ligos atoveiksminio paūmėjimo nebuvo ir sunkių su psoriaze susijusių nepageidaujamų reiškinių nepasitaikė. Yra duomenų, kad pacientams, kuriems preparatas buvo veiksmingas gydymo pradžioje, gydymo pakartojimas yra naudingas.

Trečiame tyrime daugumai pacientų (77 %), kurie atsitiktinės atrankos būdu pradžioje vartojo 50 mg du kartus per savaitę dozę ir kuriems dvyliktą savaitę dozė buvo sumažinta iki 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 išliko ir 36 savaitę. Pacientams, kurie viso tyrimo metu vartojo 25 mg du kartus per savaitę, PPSI 75 ir toliau gerėjo tarp 12–36 savaitės.

Ketvirtame tyrime žymiai didesniai Enbrel vartojusių pacientų skaičiui (38 %) dvyliktą savaitę buvo PPSI 75, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0,0001$). 50 mg dozę vieną kartą

per savaitę viso tyrimo metu vartojusių pacientų grupėje veiksmingumas toliau didėjo ir dvidešimt ketvirtą savaitę 71 % pacientų buvo PPSI 75.

Ilgalaikių (iki 34 mėnesių trukmės) atvirų tyrimų, kuriuose Enbrel buvo vartojamas be pertraukos, metu klinikinis atsakas buvo ilgalaikis, o saugumas buvo panašus į trumpesnės trukmės tyrimų.

Klinikinių tyrimų duomenų analizė neparodė jokių pradinės ligos savybių, kurios padėtų gydytojams parinkti tinkamiausią dozavimo variantą (su pertraukomis arba nenutrūkstama). Todėl su pertraukomis arba nenutrūkstamo gydymo variantą gydytojas turi parinkti savo nuožiūra ir remdamasis konkreto paciento poreikiais.

Antikūnai prieš Enbrel

Kai kurių etanerceptu gydytų tiriamųjų serume aptikta antikūnų prieš etanerceptą. Visi šie antikūnai nebuvo neutralizuojantys ir bendrai buvo laikino pobūdžio. Koreliacijos tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako arba nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Klinikinių tyrimų metu tiriamiesiems, iki 12 mėnesių vartojusiems patvirtintas etanercepto dozės, bendras antikūnų prieš etanerceptą susidarymas siekė apie 6 % reumatoidiniu artritu, 7,5 % psoriaziniu artritu, 2 % ankiloziniu spondilitu, 7 % psoriaze, 9,7 % vaikų ir paauglių psoriaze ir 4,8 % idiopatininiu jaunatviniu (juveniliniu) artritu sergantiems tiriamiesiems.

Numatoma, kad ilgalaikiuose (iki 3,5 metų trukmės) tyrimuose tiriamųjų, kurių organizme susidarys antikūnų prieš etanerceptą, dalis laikui bėgant didės. Vis dėlto dėl trumpalaikio pobūdžio kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis paprastai sudarė mažiau kaip 7 % reumatoidiniu artritu ir psoriaze sergantiems tiriamiesiems.

Ilgalaikio psoriazės tyrimo metu, pacientams 96 savaites vartojant 50 mg du kartus per savaitę, kiekvieno vertinimo metu antikūnų nustatymo dažnis buvo maždaug 9 %.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Enbrel saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti dviejų dalių tyrimu, kuriame dalyvavo 69 vaikai, sergantys poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), kurio pradžia buvo įvairi. Į tyrimą buvo priimti nuo 4 iki 17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu, kuriems pasireiškė atsparumas gydymui metotreksatu arba pacientai tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo pastovią vieno nesteroidinio vaistinio preparato nuo uždegimo dozę ir (arba) prednizoloną (<0,2 mg/kg kūno svorio per parą arba ne daugiau kaip 10 mg). Pirmoje tyrimo dalyje visiems pacientams du kartus per savaitę buvo leidžiama po 0,4 mg/kg (didžiausia vienkartinė 25 mg dozė) Enbrel po oda. Antroje tyrimo dalyje 90-tą tyrimo parą pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir toliau 4 mėnesius vartojo Enbrel ar placebą ir buvo vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas buvo įvertintas pagal jaunatvinio reumatoidinio artrito ACR Pedi 30, pagal kurį mažiausiai trys iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų turi pagerėti ≥ 30 %, o pablogėti ≥ 30 % gali ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų, įskaitant, aktyvaus uždegimo apimtų sąnarių skaičių, judesių ribotumą, gydytojo ir ligonio/tėvų atliktą bendros būklės įvertinimą, funkcinį įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG). Buvo laikoma, kad liga paūmėja, kai ≥ 30 % pablogėja trys iš šešių ir ≥ 30 % pagerėja ne daugiau kaip vienas iš šešių nustatytų pagrindinių JRA kriterijų ir paūmėja mažiausiai dviejų sąnarių aktyvus uždegimas.

Pirmoje tyrimo dalyje klinikinis atsakas pasireiškė 51 iš 69 pacientų (74 %) ir jie perėjo į antrąją tyrimo dalį. Antroje tyrimo dalyje ligos paūmėjimas pasireiškė 6 iš 25 Enbrel vartojusių pacientų (24 %), palyginti su 20 iš 26 (77 %), vartojusių placebą ($p = 0,007$). Laikotarpio nuo antrosios dalies pradžios iki paūmėjimo mediana buvo ≥ 116 parų pacientams, kurie vartojo Enbrel, ir 28 paros pacientams, kurie vartojo placebą. Kelių pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas 90-tą parą ir

kurie perėję į antrąjį tyrimo dalį toliau vartojo Enbrel, būklė nuo 3-io iki 7-to mėnesio ir toliau gerėjo, o pacientų, kurie vartojo placebo, būklė negerėjo.

Atviru būdu atlikto tęstinio saugumo tyrimo duomenimis, 58 anksčiau nurodyto tyrimo vaikų populiacijos pacientai (nuo 4 metų įtraukimo į tyrimą metu) toliau vartojo Enbrel iki 10 metų. Sunkių nepageidaujamų reiškinių ir sunkių infekcinių ligų dažnis dėl ilgalaikės ekspozicijos nepadidėjo.

Ilgalaikis monoterapijos Enbrel (n = 103), gydymo Enbrel kartu su metotreksatu (n = 294) arba monoterapijos metotreksatu (n = 197) saugumas buvo įvertintas remiantis iki 3 metų trukmės registro duomenimis apie 594 vaikus ir paauglius nuo 2 iki 18 metų, kuriems buvo diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas, ir 39 nuo 2 iki 3 metų amžiaus vaikus. Bendrai, infekcinės ligos buvo dažniau diagnozuotos pacientams, gydytiems etanerceptu, palyginti su vienu metotreksatu (3,8 %, palyginti su 2 %), ir su etanerceptu susijusios infekcinės ligos buvo sunkesnės.

Kito atviru būdu atlikto vienos grupės tyrimo (n = 127) duomenimis, 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs oligoartritas (IO) (15 pacientų buvo nuo 2 iki 4 metų, 23 pacientai – nuo 5 iki 11 metų ir 22 pacientai nuo 12 iki 17 metų), 38 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas su entezitu susijęs artritas (nuo 12 iki 17 metų), ir 29 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas psoriazinis artritas (nuo 12 iki 17 metų), buvo gydyti 0,8 mg/kg Enbrel doze (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), vartojama vieną kartą per savaitę 12 savaitių. Atsižvelgiant į kiekvieno JIA pogrupio duomenis, dauguma pacientų atitiko ACR Pedi 30 kriterijus ir, atsižvelgiant į antrines vertinamąsias baigtis, pavyzdžiui, pagal skaudamų sąnarių skaičių ir bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją, jų būklė pagerėjo. Saugumo duomenys atitiko kitų JIA tyrimų duomenis.

Iš 127 pagrindinio tyrimo pacientų 109 dalyvavo atviraime tęstiniame tyrime ir buvo stebimi dar 8 metus, iš viso iki 10 metų. Tęstinio tyrimo pabaigoje tyrimą iki galo buvo užbaigę 84/109 (77 %) pacientų; 27 (25 %) aktyviai vartojo Enbrel, 7 (6 %) buvo nutraukę gydymą dėl nuslopusios / neaktyvios ligos; 5 (5 %) buvo vėl pradėję vartoti Enbrel po ankstesnio gydymo nutraukimo; 45 (41 %) buvo nutraukę Enbrel vartojimą (bet buvo toliau stebimi); 25/109 (23 %) pacientų visam laikui pasitraukė iš tyrimo. Pagrindiniame tyrime pasiektas klinikinės būklės pagerėjimas iš esmės išliko pagal visas veiksmingumo vertinamąsias baigtis per visą stebėjimo laikotarpį. Aktyviai Enbrel vartojantiems pacientams tęstinio tyrimo metu vieną kartą, remiantis tyrėjo atliktu klinikinio atsako vertinimu, galėjo būti pasirinktinai pradėtas nutraukimo ir pakartotinio skyrimo laikotarpis. Nutraukimo laikotarpis buvo pradėtas 30-čiai pacientų. Buvo pranešta, kad 17 pacientų patyrė paūmėjimą (apibrėžiamas kaip ≥ 30 % pablogėjimas bent 3 iš 6 ACR Pedi komponentų ir ≥ 30 % pagerėjimas ne daugiau kaip 1 iš likusių 6 komponentų bei ne mažiau kaip 2 aktyvūs sąnariai); laiko nuo Enbrel vartojimo nutraukimo iki paūmėjimo mediana buvo 190 parų. 13 pacientų vaistinio preparato skyrimas buvo atnaujintas, o laiko nuo gydymo nutraukimo iki pakartotinio skyrimo mediana buvo 274 paros. Dėl nedidelio duomenų registravimo taškų skaičiaus šiuos rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

Tyrimų, kuriais būtų įvertintas ilgalaikio gydymo Enbrel poveikis pacientams, kurie nereaguoja į gydymą per 3 mėnesius pradėjus gydymą Enbrel, su pacientais, kurie serga jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu, neatlikta. Be to, neatlikta tyrimų, kuriais būtų įvertintas rekomenduojamos Enbrel dozės sumažinimo po ilgalaikio vartojimo poveikis pacientams, sergantiems JIA.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Enbrel veiksmingumas buvo įvertintas atliekant randomizuotą, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 211 vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze sergančių 4–17 metų vaikų ir paauglių (kaip rodo statinio Gydytojo bendro įvertinimo (angl. static Physicians' Global Assessment, PGA) balas ≥ 3 , kuris apima ≥ 10 % kūno paviršiaus plotą bei Psoriazės ploto ir sunkumo indeksą PPSI (angl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12). Dalyvauti tyrime buvo atrinkti pacientai, kuriems anksčiau buvo taikoma fototerapija ar gydymas sisteminio poveikio preparatais arba kuriems nebuvo pakankamai veiksmingas vietinis gydymas.

Pacientai 12 savaičių kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel arba placebo. 12 savaitę didesni veiksmingumo rezultatai nustatyti grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti Enbrel (pvz., PPSI 75), nei grupėje, kuriai atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vartoti placebo.

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

	Enbrel 0,8 mg/kg kartą per savaitę (N = 106)	Placebas (N = 105)
PPSI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PPSI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „nėra“ ar „minimalus“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas

a. $p < 0,0001$, palyginti su placebo

Po 12 savaičių dvigubai aklo gydymo laikotarpio visi pacientai dar 24 savaites kartą per savaitę vartojo 0,8 mg/kg (iki 50 mg) Enbrel. Atviro gydymo laikotarpio metu pastebėtas atsakas buvo panašus į atsaką, nustatytą dvigubai aklu laikotarpiu.

Randomizuoto nutraukimo laikotarpiu žymiai daugiau pacientų, atsitiktinių imčių būdu atrinktų vartoti placebo, patyrė ligos atkrytį (PPSI 75 atsako praradimas), palyginti su pacientais, atsitiktinių imčių būdu atrinktais vartoti Enbrel. Tęsiant gydymą, atsakas išliko iki 48 savaičių.

Vieną kartą per savaitę vartojamos Enbrel 0,8 mg/kg (iki 50 mg) dozės ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 181 vaikui ir paaugliui, kuriems diagnozuota plokštelinė žvynelinė, atvirame tęstiniame iki 2 metų trukmės tyrime, kuris buvo 48 savaičių tyrimo, aptarto anksčiau, tęsinys. Ilgalaikė Enbrel vartojimo patirtis paprastai buvo panaši į pradinio 48 savaičių tyrimo ir neatskleidė naujų saugumo duomenų.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Etanercepto kiekis kraujo serume buvo tiriamas imunofermeninės analizės (ELISA) metodu, kuriuo galima nustatyti tiek pirminį junginį, tiek jo skilimo medžiagas.

Absorbcija

Etanerceptas, suleistas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absolūtus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato švirkščiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams suleidus po oda vienkartinę 25 mg Enbrel dozę didžiausios koncentracijos serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų serume pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg Enbrel doze du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{\max} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\min} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis $AUC - 297 \text{ mg val./l}$, palyginti su 316 mg val./l . Atviru būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

Ankiloziniu spondilitu sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos savybių analizės duomenimis, etanercepto pusiausvyros apykaitos AUC, vartojant 50 mg Enbrel dozę vieną kartą per savaitę ($n = 154$) ir 25 mg dozę du kartus per savaitę ($n = 148$), buvo atitinkamai $466 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ ir $474 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$.

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

Etanerceptas iš organizmo pašalinamas lėtai. Pusinės eliminacijos laikas ilgas – maždaug 70 val. Ligonių, sergančių reumatoidiniu artritu, klirensas yra maždaug 0,066 l/val. ir yra šiek tiek mažesnis už tą, kuris nustatytas sveikiems savanoriams (0,11 l/val.). Pacientų, kurie serga reumatoidiniu artritu, ankilozinu spondilitu arba plokšteline psoriaze, Enbrel farmakokinetika yra panaši.

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

Dozės proporcingumas nebuvo oficialiai įvertintas, bet akivaizdaus klirenso prisotinimo visoje dozavimo kitimo srityje nepastebėta.

Specialių grupių pacientai

Inkštų funkcijos sutrikimas

Nors pacientams ir savanoriams pavartojus radioaktyvaus žymėtojo etanercepto, radioaktyvi medžiaga buvo eliminuojama su šlapimu, etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis inkštų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl inkštų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Etanercepto koncentracijų padidėjimo pacientų, kuriems yra ūminis kepenų funkcijos nepakankamumas, organizme nepastebėta. Dozavimo dėl kepenų funkcijos sutrikimo keisti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus įtaka buvo tiriama atliekant populiacijos farmakokinetinį etanercepto koncentracijos kraujo serume tyrimą. 65–87 metų ligonių klirensas ir pasiskirstymo tūris buvo panašus kaip ir jaunesnių nei 65 metų.

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

69 jaunatviniu idiopatininiu poliartikuliarinės eigos artritu sergantiems 4–17 metų ligoniams tyrimo metu du kartus per savaitę tris mėnesius buvo skiriama po 0,4 mg/kg kūno svorio Enbrel dozė. Koncentracijos kraujo serume kreivė buvo panaši į tą, kuri gauta tiriant reumatoidiniu artritu sergančius suaugusius ligonius. Jauniausio vaiko (4 metų) klirensas buvo mažesnis (padidėjęs, kai buvo koreguotas pagal svorį), palyginus su vyresnių vaikų (12 metų) ir suaugusiųjų. Modeliuojant dozavimą nustatyta, kad koncentracija vyresnių vaikų ir paauglių (10–17 metų) kraujo serume bus panaši į tą, kuri būna ir suaugusiems ligoniams, jaunesnių vaikų vaistinio preparato koncentracija bus pastebimai mažesnė.

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

Plokšteline psoriaze sergantiems vaikams ir paaugliams (nuo 4 iki 17 metų amžiaus) kartą per savaitę iki 48 savaičių buvo skiriama 0,8 mg/kg (iki maksimalios 50 mg savaitės dozės) etanercepto. Vidutinė pastovi koncentracija serume buvo 1,6–2,1 mcg/ml 12, 24 ir 48 savaitėmis. Šios vidutinės koncentracijos plokšteline psoriaze sergantiems pacientams buvo panašios į tas, kurios buvo nustatytos jaunatviniu idiopatininiu artritu sergantiems pacientams (gydytiems 0,4 mg/kg etanercepto du kartus per savaitę, iki maksimalios 50 mg savaitės dozės). Šios vidutinės koncentracijos buvo panašios į tas,

kurios buvo nustatytos plokšteline psoriaze sergantiems suaugusiems pacientams, gydytiems 25 mg etanercepto du kartus per savaitę.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių Enbrel tyrimų metu nenustatytas toksinis dozę ribojantis poveikis ar toksiškumas veikiamam organui. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad Enbrel nepasižymi genotoksiniu poveikiu. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su Enbrel neatlikta dėl graužikų organizme susidarantių neutralizuojančių antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms suleidus vienkartinę 2000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1000 mg/kg dozę į veną, Enbrel nesukelia žymaus toksiškumo ar gyvūnų gaišto. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę leidžiamas po oda 15 mg/kg Enbrel nesukėlė toksinio dozę ribojančio poveikio ar toksiškumo organui-taikiniui. Suleidus tokią dozę, AUC apibrėžiančios vaistinio preparato koncentracijos serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
L-arginino hidrochloridas
Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Enbrel galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti.

Dozės skaičiuoklio užtaisus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Dozės skaičiuoklio užtaisas su integruotu 25 mg užpildytu Enbrel švirkštu. Dozės skaičiuoklio užtaise esantis užpildytas švirkštas pagamintas iš skaidraus 1 tipo stiklo su užmauta nerūdijančiojo plieno 27 dydžio adata, standžiu adatos dangteliu ir guminiu kamščiu. Standžiame užpildyto švirkšto adatos dangtelyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio). Žr. 4.4 skyrių.

Dėžutėse yra 4, 8 arba 24 Enbrel dozės skaičiuoklio užtaisai su 8, 16 arba 48 alkoholiu suvilgytais tamponais. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Dozės skaičiuoklio užtaisas su integruotu 50 mg užpildytu Enbrel švirkštu. Dozės skaičiuoklio užtaise esantis užpildytas švirkštas pagamintas iš skaidraus 1 tipo stiklo su užmauta nerūdijančiojo plieno 27 dydžio adata, standžiu adatos dangteliu ir guminiu kamščiu. Standžiam užpildyto švirkšto adatos dangtelyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio). Žr. 4.4 skyrių.

Dėžutėse yra 2, 4 arba 12 Enbrel dozės skaičiuoklio užtaisų su 4, 8 arba 24 alkoholiu suvilgytais tamponais. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo ir ruošimo instrukcijos

Prieš injekciją iš šaldytuvo išimtus Enbrel dozės skaičiuoklio užtaisus reikia palaikyti (maždaug 15–30 min.), kad taptų kambario temperatūros. Dozės skaičiuoklio užtaisu šylant iki kambario temperatūros, adatos dangtelio numauti negalima. Žiūrint per kontrolinį langelį, tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių.

Išsamią ruošimo ir Enbrel suleidimo naudojant dozės skaičiuoklio užtaisą instrukciją žr. pakuotės lapelyje ir naudotojo vadove, pateikiamame su prietaisu SMARTCLIC.

Šis vaistinis preparatas (dozės skaičiuoklio užtaisas) skirtas vartoti vieną kartą kartu su prietaisu SMARTCLIC.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. vasario 3 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. lapkričio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Airija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš skiriant vartoti etanerceptą kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi susitarti dėl mokomosios programos turinio ir formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentingąja tarnyba.

Mokomoji programa skirta pavojingų infekcijų ir stazinio širdies nepakankamumo rizikai sumažinti ir vaistinio preparato etanercepto atsekamumui užtikrinti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas etanerceptas, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, tikėtina, gali skirti etanerceptą, ir visi pacientai, kurie, tikėtina, vartos etanerceptą, gautų mokomosios medžiagos prieigą arba pačią medžiagą, kurią sudaro:

- Paciento kortelė
 - Paciento kortelės pateikiamos etanerceptą išrašantiems gydytojams, kad jie perduotų jas etanerceptą vartojantiems pacientams. Šioje kortelėje pateikiami šiems pacientams svarbi saugumo informacija:
 - Nuoroda, kad gydymas etanerceptu gali padidinti infekcijos ir stazinio širdies nepakankamumo riziką suaugusiesiems
 - Šių saugumo pavojų požymiai bei simptomai ir nuoroda, kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą
 - Nurodymas užsirašyti vaisto pavadinimą ir serijos numerį atsekamumui užtikrinti
 - Etanerceptą skyrusio gydytojo kontaktinė informacija

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TEKSTAS ANT DĖŽUTĖS – EU/1/99/126/002****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Enbrel 25 mg milteliai injekciniam tirpalui
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename Enbrel flakone yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:
Milteliai: manitolis, sacharozė, trometamolis.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui

4 flakonai su milteliais
8 spiritu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Paruoštą Enbrel tirpalą rekomenduojama vartoti nedelsiant (ne vėliau, kaip per 6 valandas).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Leidžiant Enbrel taip pat reikės 1 ml injekcinio vandens ir švirkšto

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Enbrel 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT FLAKONO ETIKETĖS – EU/1/99/126/002

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 25 mg injekciniai milteliai
etanerceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

TEKSTAS ANT PADĖKLIUKO APAČIOS – EU/1/99/126/002

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg milteliai injekciniam tirpalui
etanerceptas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT DĖŽUTĖS – EU/1/99/126/003-005

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename Enbrel flakone yra 25 mg etanercepto

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:
Milteliai: manitolis, sacharozė, trometamolis
Tirpiklis: injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

4 flakonai su milteliais
4 tirpikliu užpildyti švirkštai po 1 ml
4 nerūdijančio plieno injekcinės adatos
4 flakonų adaptoriai
8 spiritu suvilgyti tamponai

8 flakonai su milteliais
8 tirpikliu užpildyti švirkštai po 1 ml
8 nerūdijančio plieno injekcinės adatos
8 flakonų adaptoriai
16 spiritu suvilgyti tamponų

24 flakonai su milteliais
24 tirpikliu užpildyti švirkštai po 1 ml
24 nerūdijančio plieno injekcinės adatos
24 flakonų adaptoriai
48 spiritu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Paruoštą Enbrel tirpalą rekomenduojama vartoti nedelsiant (ne vėliau, kaip per 6 valandas).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/003 4 flakonai
EU/1/99/126/004 8 flakonai
EU/1/99/126/005 24 flakonai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Enbrel 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT FLAKONO ETIKETĖS – EU/1/99/126/003-005

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 25 mg injekciniai milteliai
etanerceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT ŠVIRKŠTO ETIKETĖS – EU/1/99/126/003-005

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel tirpiklis
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml injekcinio vandens

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

TEKSTAS ANT PADĖKLIUKO APAČIOS – EU/1/99/126/003-005

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
etanerceptas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT DĖŽUTĖS – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg užpildyti švirkštai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename Enbrel užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:
Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

4 užpildyti švirkštai
4 alkoholiu suvilgyti tamponai

8 užpildyti švirkštai
8 alkoholiu suvilgyti tamponai

12 užpildyti švirkštai
12 alkoholiu suvilgyti tamponai

24 užpildyti švirkštai
24 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patarimas, kaip leisti:
Leiskite tirpalą tada, kai jis sušils iki kambario temperatūros (išėmę iš šaldytuvo palaukite 15–30 minučių).
Suleiskite lėtai, 45–90° kampu odos atžvilgiu.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/013 4 užpildyti švirkštai
EU/1/99/126/014 8 užpildyti švirkštai
EU/1/99/126/015 24 užpildyti švirkštai
EU/1/99/126/026 12 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Enbrel 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg užpildyti švirkštai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas
etanerceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

25 mg/0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TEKSTAS ANT DĖŽUTĖS – EU/1/99/126/016-018 (50 mg užpildyti švirkštai)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename Enbrel užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:
Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2 užpildyti švirkštai
2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 užpildyti švirkštai
4 alkoholiu suvilgyti tamponai

12 užpildytų švirkštų
12 alkoholiu suvilgytų tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patarimas, kaip leisti:
Leiskite tirpalą tada, kai jis sušils iki kambario temperatūros (išėmę iš šaldytuvo palaukite 15–30 minučių).
Suleiskite lėtai, 45–90° kampu odos atžvilgiu.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/016 2 užpildyti švirkštai
EU/1/99/126/017 4 užpildyti švirkštai
EU/1/99/126/018 12 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enbrel 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO – EU/1/99/126/016-018 (50 mg užpildyti švirkštai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas
etanerceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT DĖŽUTĖS – EU/1/99/126/019-021 (50 mg užpildytas švirkštiklis)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename Enbrel švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:

Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas švirkštiklyje (MYCLIC)

2 MYCLIC užpildyti švirkštikliai
2 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 MYCLIC užpildyti švirkštikliai
4 alkoholiu suvilgyti tamponai

12 MYCLIC užpildyti švirkštikliai
12 alkoholiu suvilgytų tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patarimas, kaip leisti:

Leiskite tirpalą tada, kai jis sušils iki kambario temperatūros (išėmę iš šaldytuvo palaukite 15–30 minučių).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/126/019 2 užpildyti švirkštikliai
EU/1/99/126/020 4 užpildyti švirkštikliai
EU/1/99/126/021 12 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enbrel 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO – EU/1/99/126/019-021 (50 mg užpildyti švirkštikliai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/1 ml

6. KITA

MYCLIC

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TEKSTAS ANT DĖŽUTĖS – EU/1/99/126/022 (vaikams ir paaugliams)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Enbrel 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui vaikams ir paaugliams etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename Enbrel flakone yra 10 mg etanercepto

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:

Milteliai: manitolis, sacharozė, trometamolis

Tirpiklis: injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

4 flakonai su milteliais

4 tirpikliu užpildyti švirkštai po 1 ml

4 nerūdijančio plieno injekcinės adatos

4 flakonų adaptoriai

8 spiritu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

10 mg flakonas yra skirtas vaikams, kuriems paskirta 10 mg ar mažesnė dozė. Laikykitės gydytojo duotų nurodymų.

Kiekvienas 10 mg flakonas turi būti vartojamas vieną kartą vienam pacientui. Vaisto likutis flakone turi būti išmestas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Paruoštą Enbrel tirpalą rekomenduojama vartoti nedelsiant (ilgiausiai galima vartoti iki 6 valandų po paruošimo).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/022

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enbrel 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT FLAKONO ETIKETĖS – EU/1/99/126/022 (vaikams ir paaugliams)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 10 mg injekciniai milteliai
etanerceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT ŠVIRKŠTO ETIKETĖS – EU/1/99/126/022 (vaikams ir paaugliams)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel tirpiklis
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml injekcinio vandens

6. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

TEKSTAS ANT PADĖKLIUKO APAČIOS – EU/1/99/126/022 (vaikams ir paaugliams)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 10 mg
etanerceptas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TEKSTAS ANT DĖŽUTĖS – EU/1/99/126/023-025 (25 mg užpildyti švirkštikliai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename Enbrel švirkštiklyje yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:

Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas švirkštiklyje (MYCLIC)

4 MYCLIC užpildyti švirkštikliai
4 alkoholiu suvilgyti tamponai

8 MYCLIC užpildyti švirkštikliai
8 alkoholiu suvilgyti tamponai

24 MYCLIC užpildyti švirkštikliai
24 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patarimas, kaip leisti:

Leiskite tirpalą tada, kai jis sušils iki kambario temperatūros (išėmę iš šaldytuvo palaukite 15–30 minučių).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/99/126/023 4 užpildyti švirkštikliai
EU/1/99/126/024 8 užpildyti švirkštikliai
EU/1/99/126/025 24 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija
Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enbrel 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TEKSTAS ANT UŽPILDYTO ŠVIRKŠTIKLIO – EU/1/99/126/023-025 (25 mg užpildyti švirškstikliai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirškstiklyje
etanerceptas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

25 mg/0,5 ml

6. KITA

MYCLIC

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – EU/1/99/126/027–029 (25 mg dozės skaičiuoklio užtaisas)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename Enbrel dozės skaičiuoklio užtaise yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:

Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

4 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaimai, skirti naudoti tik su prietaisu SMARTCLIC
8 alkoholiu suvilgyti tamponai

8 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaimai, skirti naudoti tik su prietaisu SMARTCLIC
16 alkoholiu suvilgytų tamponų

24 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaimai, skirti naudoti tik su prietaisu SMARTCLIC
48 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti po oda.

Patarimas, kaip leisti:

Leiskite tirpalą tada, kai jis sušils iki kambario temperatūros (išėmę iš šaldytuvo palaukite 15–30 minučių).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Dozės skaičiuoklio užtaisus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/027 4 dozės skaičiuoklio užtaisai
EU/1/99/126/028 8 dozės skaičiuoklio užtaisai
EU/1/99/126/029 24 dozės skaičiuoklio užtaisai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enbrel 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – EU/1/99/126/030–032 (50 mg dozės skaičiuoklio užtaisas)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise
etanerceptas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename Enbrel dozės skaičiuoklio užtaise yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės Enbrel medžiagos:

Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

2 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaisai, skirti naudoti tik su prietaisu SMARTCLIC
4 alkoholiu suvilgyti tamponai

4 vienkartiniai dozės skaičiuoklio užtaisai, skirti naudoti tik su prietaisu SMARTCLIC
8 alkoholiu suvilgyti tamponai

12 vienkartinių dozės skaičiuoklio užtaisų, skirtų naudoti tik su prietaisu SMARTCLIC
24 alkoholiu suvilgyti tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

Patarimas, kaip leisti:

Leiskite tirpalą tada, kai jis sušils iki kambario temperatūros (išėmę iš šaldytuvo palaukite 15–30 minučių).

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

Kitas laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

Dozės skaičiuoklio užtaisus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/126/030 2 dozės skaičiuoklio užtaisai
EU/1/99/126/031 4 dozės skaičiuoklio užtaisai
EU/1/99/126/032 12 dozės skaičiuoklio užtaisų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Enbrel 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

DOZIŲ SKAIČIUOKLIO UŽTAISO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enbrel 25 mg injekcija
Enbrel 50 mg injekcija
etanerceptas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml
1 ml

6. KITA

Adatos galiukas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 25 mg milteliai injekciniam tirpalui etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiems žmonėms (vyresniems negu 18 metų) Enbrel galima vartoti vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, sunkiam ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**, ir vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** gydyti, tačiau tik tokiu atveju, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Enbrel paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien Enbrel. Tiek gydant vien Enbrel, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas, gerėti geba atlikti normalią kasdieninę veiklą.

Psoriazininiu artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Enbrel gali pagerinti gebą atlikti normalią kasdieninę veiklą. Pacientams su keliais dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Enbrel gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;

- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jei Jums ar vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos/stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusios tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdami gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitas B:** jei Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdami Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitas B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.
- **Hepatitas C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.

- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdant gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui.
- Sunki reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus.
- Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus.
Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi.
Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Enbrel galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielito vakcinas, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriaziniu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfalazino), įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums arba vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevartojo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

3. Kaip vartoti Enbrel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Visgi gydytojas gali nurodyti leisti Enbrel kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaitių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Enbrel ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaitių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti tolimesnį vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė Enbrel dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaitių Enbrel neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti vartoti šį vaistą.

Enbrel vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Prieš vartojimą miltelius reikia ištirpinti. **Išsamia instrukcija, kaip paruošti ir suleisti Enbrel tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.** Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, leiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris aukščiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas

- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo arba širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios liginės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga,

sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).

- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų): Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Prieš ruošiant Enbrel tirpalą, Enbrel galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo).

Paruoštą Enbrel tirpalą rekomenduojama suleisti nedelsiant, visgi tirpalą galima vartoti iki 6 valandų po ištirpinimo laikomą iki 25 °C temperatūroje.

Pastebėjus, kad tirpalas neskaidrus ar jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabalėlių, dribsnių ar dalelių.

Visą Enbrel tirpalą, kuris nebuvo suvartotas per 6 valandas, reikia sunaikinti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Viename Enbrel 25 mg flakone yra 25 mg etanercepto.

Pagalbinės medžiagos:

Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, trometamolis

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami Enbrel 25 mg balti milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai). Vienoje pakuotėje yra 4 flakonai su vienkartinė vaisto doze ir 8 spiritu suvilgyti tamponai.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

Šiame skyriuje yra tokie skyreliai:

- a. Įvadas
- b. Pasirengimas vaisto suleidimui
- c. Enbrel dozės paruošimas suleidimui
- d. Injekcinio vandens suleidimas
- e. Enbrel tirpalo ištraukimas iš flakono
- f. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas
- g. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, paruošimas ir Enbrel tirpalo suleidimas

h. Likučių naikinimas

a. Įvadas

Toliau esančioje instrukcijoje aiškinama, kaip ruošti ir leisti Enbrel. Atidžiai perskaitykite taisykles ir jų nuosekliai laikykitės. Gydytojas ar jo padėjėjas Jus informuos apie šio vaisto suleidimo sau ir vaikui metodą. Vaisto galima leisti tik tada, kai būsite įsitikinę, kad gerai supratote, kaip jis ruošiamas ir leidžiamas.

Šio vaisto negalima maišyti su kitais vaistais.

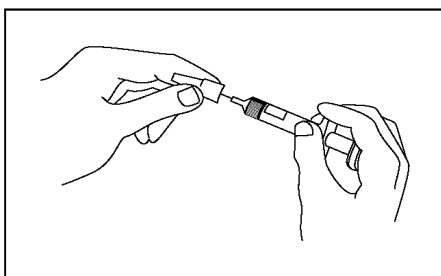
b. Pasirengimas vaisto suleidimui

- Kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Tirpalą reikia ruošti ant švaraus, gerai apšviesto ir lygaus paviršiaus.
- Išimkite ENBREL flakoną iš šaldytuvo ir padėkite ant lygaus paviršiaus.
- Jums taip pat prireiks toliau išvardytų priemonių:
 - sterilaus švirkšto ir 25 dydžio x 16 mm arba panašaus dydžio adatos (adatų)
 - injekcinio vandens flakono arba ampulės
 - 2 spiritu suvilgytų tamponų
- Patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant Enbrel flakono etiketės ir injekcinio vandens etiketės. Jei tinkamumo laikas pasibaigęs (po nurodytų metų ir mėnesio), jų vartoti negalima.

c. Enbrel dozės paruošimas suleidimui

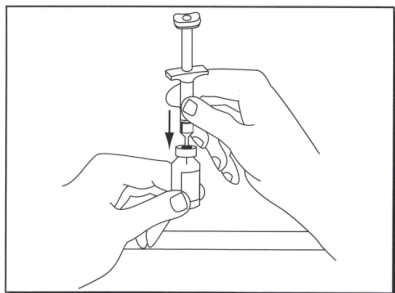
- Nuplėškite plastiko dangtelį nuo Enbrel flakono. Pilko kamščio ir aliuminio žiedo, kuris supa viršutinę flakono dalį, nuimti **NEGALIMA**.
- Kitu spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite pilką Enbrel flakono kamštį. Nuvalyto kamščio liesti rankomis negalima.
- Įsitikinkite, kad adata tinkamai uždėta ant švirkšto, jei abejojate, paklauskite gydytojo arba slaugytojo, kaip teisingai uždėti adatą.
- Nuimkite adatos dangtelį smarkiai tiesia kryptimi traukdami jį nuo švirkšto; adatos nelieskite ir nelieskite ja jokio paviršiaus (žr. 1 paveikslą). Nuimdami nelenkite ir nesukite dangtelio, kad nepažeistumėte adatos.

1 paveikslas



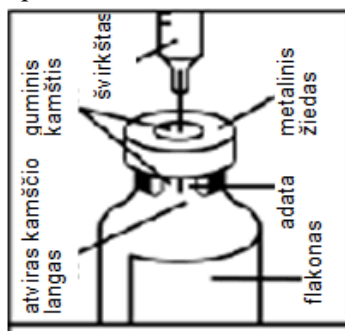
- Įsitikinkite, kad į švirkštą pritraukėte 1 ml injekcinio vandens.
- Jei abejojate, paklauskite gydytojo arba slaugytojo, kaip tinkamai pritraukti švirkštą.
- Įsitikinkite, kad švirkšte nesusidarė oro burbulų.
- Enbrel flakoną laikydami ant lygaus paviršiaus, pvz., stalo, adata su švirkštu statmenai pradurkite žiedo centre esantį pilką kamštį (žr. 2 paveikslą). Jei adata nukreipta teisingai, jusite nestiprų pasipriešinimą ir po pokštelėjimą, kai adata pradurs kamščio centrinę dalį. Adatos galiukas turi būti matomas viduryje pro kamščio langelį (žr. 3 paveikslą). Jei kamštis adata duriamas neteisingai, jusite nuolatinį pasipriešinimą ir neišgirsite pokštelėjimo. Durti adatos kampu negalima, nes ji gali sulinkti ir (arba) į flakoną nepavyks suleisti reikiamo tirpiklio kiekio (žr. 4 paveikslą).

2 paveikslas

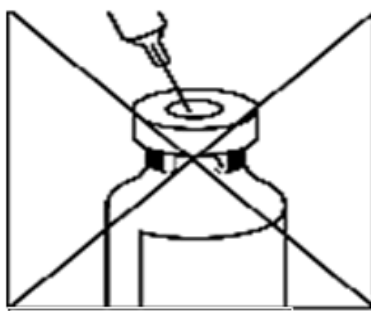


3 paveikslas

4 paveikslas



TEISINGAI

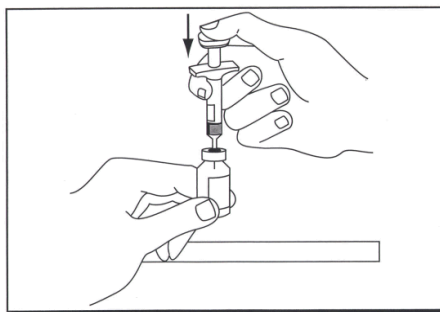


NETEISINGAI

d. Injekcinio vandens suleidimas

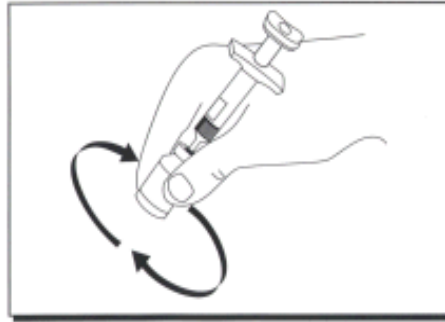
- Stumkite stūmoklį **LABAI LĒTAI**, kol visas injekcinis vanduo subėgs į flakoną. Taip susidarys mažiau putų (burbulų) (žr. 5 paveikslą).

5 paveikslas



- Švirkšto iš flakono neištraukite. Keletą kartų švelniai sukamuoju judesiu judinkite flakoną, kad geriau ištirptų milteliai (žr. 6 paveikslą). Flakono purtyti **NEGALIMA**. Milteliai paprastai ištirpsta greičiau nei per 10 minučių. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, arba blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabaliukų, dribsnių ir dalelių. Flakone gali susidaryti šiek tiek baltų putų – tai normalu. Jei milteliai neištirpo per 10 minučių, Enbrel **leisti NEGALIMA**. Pradėkite ruošti naują dozę, paėmę naujus Enbrel flakoną, injekcinį vandenį, švirkštą, adatą ir tamponus.

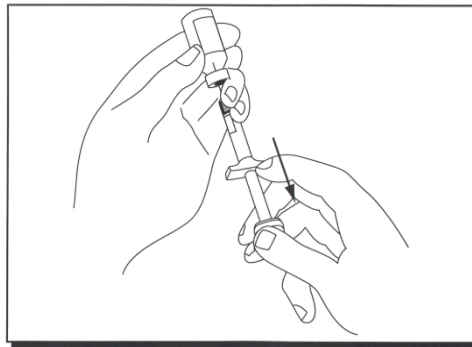
6 paveikslas



e. Enbrel tirpalo ištraukimas iš flakono

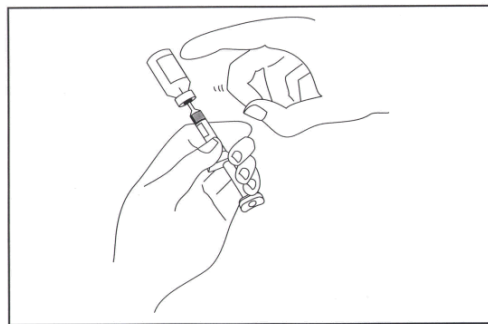
- Neištraukę adatos iš flakono, pakelkite jį apvertę į akių lygį. Atsargiai traukdami stūmoklį, įtraukite tirpalą į švirkštą (žr. 7 paveikslą). Tirpalo kiekiui flakone mažėjant, adatą gali tekti šiek tiek patraukti, bet taip, kad jos smaigalys liktų tirpale. Suaugusiems ligoniams reikia ištraukti visą tirpalą. Vaikams ištraukite tiek tirpalo, kiek nurodė vaiko gydytojas.

7 paveikslas



- Neištraukę adatos iš flakono, patikrinkite, ar yra švirkšte oro burbuliukų. Švelniai pabaksnokite švirkštą, kad visi burbuliukai subėgtų į švirkšto viršutinę dalį prie adatos (žr. 8 paveikslą). Lėtai stumkite stūmoklį, kad burbuliukai pasišalintų iš švirkšto į flakoną. Jei atsitiktinai į jį išstumsite ir tirpalo, lėtai traukdami švirkšto stūmoklį sutraukite tirpalą atgal į švirkštą.

8 paveikslas



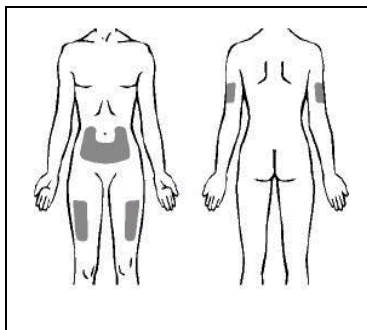
- Ištraukite visą adatą iš flakono. Adata negalima paliesti jokio paviršiaus.

(Pastaba. Viską nuosekliai atlikus, kaip buvo čia nurodyta, flakone gali likti šiek tiek tirpalo – tai normalu.)

f. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas

- Rekomenduojamos trys Enbrel injekcijos vietos: 1) priekinė šlaunies vidurio dalis; 2) pilvas, išskyrus 5 cm pločio sritį aplink bambą; 3) išorinė žasto dalis (žr. 9 paveikslą). Jei leidžiatės patys, nesileiskite į išorinę žasto dalį.

9 paveikslas

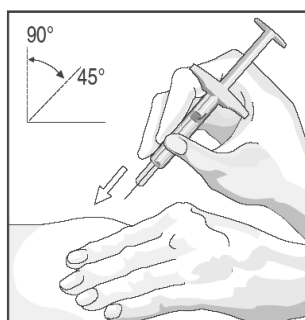


- Kiekvieną kartą vaistą suleiskite vis kitoje vietoje. Naujos injekcijos vieta turi būti ne arčiau kaip už 3 cm nuo senosios. Negalima leisti vaisto į tą vietą, kuri yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar sukietėjusi. Venkite tų odos vietų, kuriose yra randų ar ištempimo žymių (gali būti naudinga pažymėti ankstesnės injekcijos vietą).
- Jeigu Jūs ar slaugomas vaikas serga psoriaze, venkite injekuoti tiesiai į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius (psoriazės sukeltą odos pažeidimą).

g. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, paruošimas ir Enbrel tirpalo suleidimas

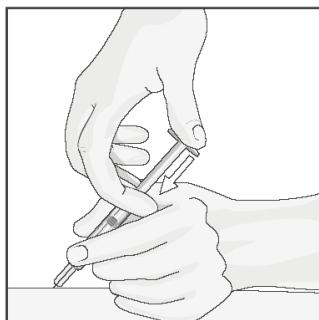
- Vietą, į kurią ketinate leisti Enbrel, sukamuojų judesiu nuvalykite spiritu suvilgytu tamponu. Šią vietą liesti prieš vaisto suleidimą **DRAUDŽIAMA**.
- Nuvalytai vietai nudžiūvus, viena ranka švelniai suimkite odą į raukšlę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką.
- Trumpu staigiu judesiu 45–90 laipsnių kampu įveskite visą adatą po oda (žr. 10 paveikslą). Įgiję patirties, rasite Jums ar Jūsų vaikui patogiausią kampą. Nestumkite adatos į odą pernelyg lėtai ar pernelyg smarkiai.

10 paveikslas



- Kai visa adata bus įvesta po oda, laikomą odą atleiskite. Laisva ranka laikykite švirkštą prie jo pagrindo, kad nejudėtų. Tada stumdami stūmoklį **lėtai** ir tolygiai suleiskite visą tirpalą (žr. 11 paveikslą).

11 paveikslas



- Iš švirkšto suleidę visą vaistą, atsargiai ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo buvo įdurta.
 - Dūrio vietą 10 sekundžių spauskite tamponu. Gali nesmarkiai kraujuoti. **NETRINKITE** injekcijos vietos. Tvarstyti nebūtina.
- h. Likučių naikinimas**
- Švirkštą ir adatą naudoti dar kartą **DRAUDŽIAMA**. Ant adatos vėl uždėti apsauginį dangtelį **draudžiama**. Švirkštą ir adatą išmeskite taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas.

Jei kiltų daugiau klausimų, klauskite gydytojo, slaugytojo arba vaistininko, kurie žino, kaip vartoti Enbrel.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiems žmonėms (vyresniems negu 18 metų) Enbrel galima vartoti vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, sunkiam ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**, ir vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** gydyti, tačiau tik tokiu atveju, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Enbrel paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien Enbrel. Tiek gydant vien Enbrel, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas, gerėti geba atlikti normalią kasdieninę veiklą.

Psoriazinio artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Enbrel gali pagerinti gebą atlikti normalią kasdieninę veiklą. Pacientams su keliais dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Enbrel gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;

- psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jei Jums ar vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Lateksas:** švirkšto guminis antgalis pagamintas iš latekso (sausos natūraliojo kaučiuko). Prieš vartodami Enbrel, susisiekite su gydytoju, jeigu švirkštą lies arba Enbrel bus duodamas asmeniui, kuriam yra žinomas arba galimas padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.
- **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos/stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusių tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdami gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitas B:** jei Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdami Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitas B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.
- **Hepatitas C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės

skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.

- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdami gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui.
- Sunki reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus.
- Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus.
Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi.
Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Enbrel galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdami vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielito vakcinos, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriazinu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfalazino), įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums arba vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo

etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevartojo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

3. Kaip vartoti Enbrel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Visgi gydytojas gali nurodyti leisti Enbrel kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaičių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Enbrel ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaičių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti tolimesnį vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė Enbrel dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Enbrel neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti vartoti šį vaistą.

Enbrel vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Prieš vartojimą miltelius reikia ištirpinti. **Išsamią instrukciją, kaip paruošti ir suleisti Enbrel tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.** Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris aukščiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo arba širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).

- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelę leukocitų aktyvaciją, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „Tink iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Prieš ruošiant Enbrel tirpalą, Enbrel galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo).

Paruoštą Enbrel tirpalą rekomenduojama suleisti nedelsiant, visgi tirpalą galima vartoti iki 6 valandų po ištirpinimo laikomą iki 25 °C temperatūroje.

Pastebėjus, kad tirpalas neskaidrus ar jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabalėlių, dribsnių ar dalelių.

Visą Enbrel tirpalą, kuris nebuvo suvartotas per 6 valandas, reikia sunaikinti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Viename Enbrel 25 mg flakone yra 25 mg etanercepto.

Pagalbinės medžiagos:

Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, trometamolis

Tirpiklis: injekcinis vanduo

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami Enbrel 25 mg balti milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai). Vienoje pakuotėje yra 4, 8 arba 24 flakonai su vienkartinę vaisto doze, 4, 8 arba 24 injekciniu vandeniu užpildyti švirkštai, 4, 8 arba 24 adatos, 4, 8 arba 24 flakono adapteriai ir 8, 16 arba 48 spiritu suvilgyti tamponai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

Šiame skyriuje yra tokie skyreliai:

- a. Įvadas
- b. Pasirengimas vaisto suleidimui
- c. Enbrel dozės paruošimas suleidimui
- d. Tirpiklio suleidimas
- e. Enbrel tirpalo ištraukimas iš flakono
- f. Adatos uždėjimas ant švirkšto
- g. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas
- h. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, paruošimas ir Enbrel tirpalo suleidimas
- i. Likučių naikinimas

a. Įvadas

Toliau esančioje instrukcijoje aiškinama, kaip ruošti ir leisti Enbrel. Atidžiai perskaitykite taisykles ir jų nuosekliai laikykitės. Gydytojas ar jo padėjėjas Jus informuos apie šio vaisto suleidimo sau ir vaikui metodą. Vaisto galima leisti tik tada, kai būsite įsitikinę, kad gerai supratote, kaip jis ruošiamas ir leidžiamas.

Šio vaisto negalima maišyti su kitais vaistais.

b. Pasirengimas vaisto suleidimui

- Kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Tirpalą reikia ruošti ant švaraus, gerai apšviesto ir lygaus paviršiaus.
- Dozės pakuotėje turi būti injekcijai reikalingos toliau išvardytos priemonės. Jei jų nėra, tos pakuotės nenaudokite ir kreipkitės į vaistininką. Naudokitės tik tomis priemonėmis, kurios yra pakuotėje. Kitų švirkštų naudoti **NEGALIMA**.

1 Enbrel flakonas

1 švirkštas, užpildytas skaidriu, bespalviu tirpikliu (injekciniu vandeniu)

1 adata

1 flakono adapteris

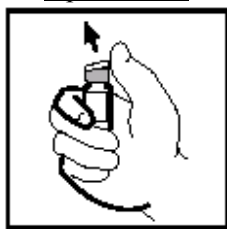
2 spiritu suvilgyti tamponai

- Patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant flakono etiketės ir švirkšto etiketės. Jei tinkamumo laikas pasibaigęs (po nurodytų metų ir mėnesio), jų vartoti negalima.

c. Enbrel dozės paruošimas suleidimui

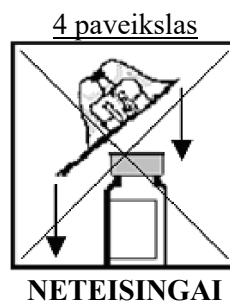
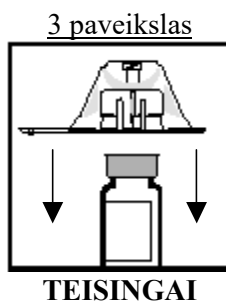
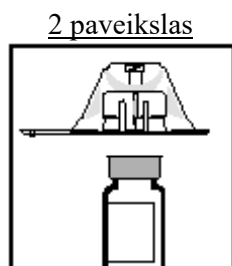
- Išimkite viską, kas yra pakuotėje.
- Nuplėškite plastiko dangtelį nuo Enbrel flakono (žr. 1 paveikslą). Pilko kamščio ir aliuminio žiedo, kuris supa viršutinę flakono dalį, nuimti **NEGALIMA**.

1 paveikslas

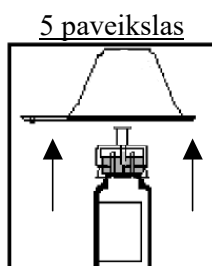


- Kitu spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite pilką Enbrel flakono kamštį. Nuvalyto kamščio liesti rankomis ar juo liesti kitus paviršius negalima.

- Pastatykite flakoną ant švaraus, lygaus paviršiaus.
- Nuimkite popieriaus pakuotę nuo flakono adapterio.
- Nenuėmę plastiko pakuotės, uždėkite flakono adapterį ant Enbrel flakono taip, kad adapterio smaigalys būtų nukreiptas į flakono kamštyje esantį apskritimo centrą (žr. 2 paveikslą).
- Viena ranka laikykite flakoną ant lygaus paviršiaus. Kita ranka spauskite adapterio pakuotę **STIPRIAIR STATMENAI ŽEMYN**, kol pajusite, kad adapterio smaigalys pradūrė flakono kamštį ir **KOL PAJUSITE IR IŠGIRSITE, KAD ADAPTERIS ĮSISTATĖ Į VIETĄ** (žr. 3 paveikslą). Kreivai laikomo adapterio spausti žemyn **NEGALIMA** (žr. 4 paveikslą). Labai svarbu, kad flakono adapterio smaigalys visiškai pradurtų flakono kamštį.



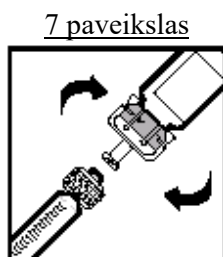
- Laikydami flakoną viena ranka, nuplėškite plastiko pakuotę nuo flakono adapterio (žr. 5 paveikslą).



- Nuimkite švirkšto apsauginį dangtelį, nulauždami baltą dangtelį per skylutes. Tai reikia atlikti viena ranka suėmus už baltą dangtelio žiedo, o kita ranka laikant dangtelio galiuką ir lenkiant jį žemyn, kol nulūš (žr. 6 paveikslą). **Ant švirkšto likusio balto žiedo nuimti NEGALIMA.**



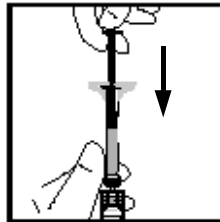
- Jei pertvarėlė jau sulaužyta, tokio švirkšto naudoti negalima. Naudokite naują vaisto padėkliuką.
- Laikydami švirkšto korpusą (bet ne baltą žiedą) vienoje rankoje bei flakono adapterį (bet ne flakoną) kitoje, prijunkite švirkštą prie flakono adapterio išsprausdami galą į ertmę ir pasukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol pilnai tvirtai susijungs (žr. 7 paveikslą).



d. Tirpiklio suleidimas

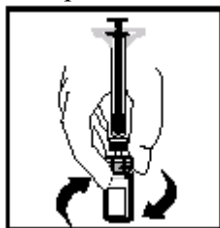
- Laikydami flakoną ant lygaus paviršiaus, stumkite stūmoklį **LABAI LĒTAI**, kol visas tirpiklis subėgs į flakoną. Taip susidarys mažiau putų (burbulų) (žr. 8 paveikslą).
- Kai tirpiklis subėgs į Enbrel, stūmoklis gali savaime judėti aukštyn. Tai vyksta dėl susidariusio spaudimo, todėl jaudintis dėl to nereikia.

8 paveikslas



- Keletą kartų švelniai sukamuju judesiu judinkite flakoną su vis dar prijungtu švirkštu, kad geriau ištirptų milteliai (žr. 9 paveikslą). Flakono purtyti **NEGALIMA**. Milteliai paprastai ištirpsta greičiau nei per 10 minučių. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, arba blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabaliukų, dribsnių ir dalelių. Flakone gali susidaryti šiek tiek baltų putų – tai normalu. Jei milteliai neištirpo per 10 minučių, Enbrel leisti **NEGALIMA**. Naudokite naują vaisto padėkliuką.

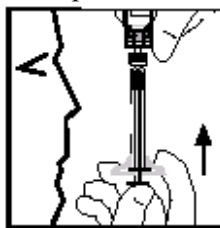
9 paveikslas



e. Enbrel tirpalo ištraukimas iš flakono

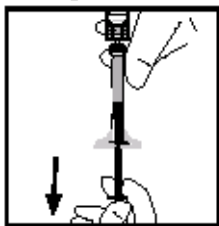
- Nejudindami švirkšto, prijungto prie flakono ir flakono adapterio, pakelkite apverstą flakoną į akių lygį. Stūmoklį pilnai sustumkite į švirkštą (žr. 10 paveikslą).

10 paveikslas



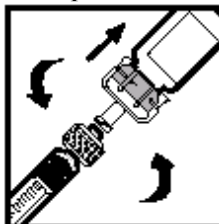
- Atsargiai traukdami stūmoklį, įtraukite tirpalą į švirkštą (žr. 11 paveikslą). Suaugusiems ligoniams reikia ištraukti visą tirpalą. Vaikams ištraukite tiek tirpalo, kiek nurodė vaiko gydytojas. Ištraukus Enbrel iš flakono, švirkšte gali būti šiek tiek oro. Nesirūpinkite, orą išstumsite kitame etape.

11 paveikslas



- Flakoną laikydami kakleliu žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę, atsukite švirkštą nuo adapterio (žr. 12 paveikslą).

12 paveikslas



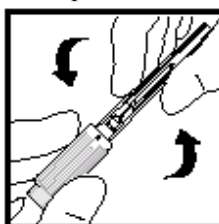
- Užpildytą švirkštą padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus. Užtikrinkite, kad galiukas prie nieko neprisiliestų. Nepajudinkite stūmoklio.

(Pastaba. Viską nuosekliai atlikus, kaip buvo čia nurodyta, flakone gali likti šiek tiek tirpalo – tai normalu.)

f. Adatos uždėjimas ant švirkšto

- Adata yra sterili ir įkišta į plastiko talpyklę.
- Norėdami atverti plastiko talpyklę, paimkite ją viena ranka už trumpesnės ir platesnės jos dalies, o kita - už ilgesnės.
- ☐ Uždorį reikia nulaužti jo pritvirtinimo vietoje platesnę dalį lenkiant žemyn ir aukštyn tol, kol nulūš (žr. 13 paveikslą).

13 paveikslas



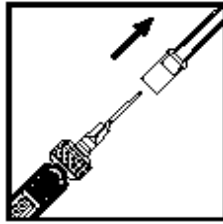
- Uždorį nulaužus, trumpesnę ir platesnę jo dalį nuimkite.
- Adata turi likti ilgesnėje uždorio dalyje.
- Laikydami adatą su uždoriu vienoje rankoje, paimkite švirkštą ir jo galą įstatykite į adatos angą.
- Sujunkite švirkštą tvirtai su adata, pasukdami pagal laikrodžio rodyklę (žr. 14 paveikslą).

14 paveikslas



- Nuimkite adatos dangtelį smarkiai tiesia kryptimi traukdami jį nuo švirkšto; adatos nelieskite ir nelieskite ja jokio paviršiaus (žr. 15 paveikslą). Nuimdami nelenkite ir nesukite dangtelio, kad nepažeistumėte adatos.

15 paveikslas



- Švirkštą nukreipę aukštyn, pašalinkite oro burbuliukus, lėtai stumdami stūmoklį, kol išstumsite orą (žr. 16 paveikslą).

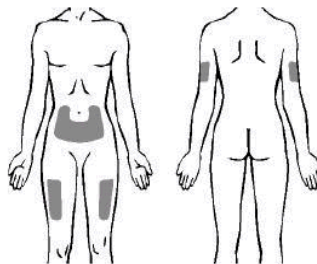
16 paveikslas



g. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas

- Rekomenduojamos trys Enbrel injekcijos vietos: 1) priekinė šlaunies vidurio dalis; 2) pilvas, išskyrus 5 cm pločio sritį aplink bambą; 3) išorinė žasto dalis (žr. 17 paveikslą). Jei leidžiatės patys, nesileiskite į išorinę žasto dalį.

17 paveikslas



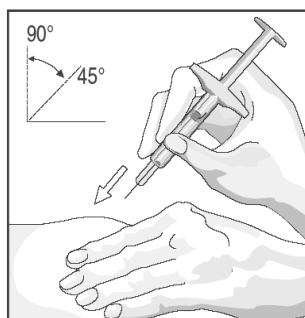
- Kiekvieną kartą vaistą suleiskite vis kitoje vietoje. Naujos injekcijos vieta turi būti ne arčiau kaip už 3 cm nuo senosios. **NEGALIMA** leisti vaisto į tą vietą, kuri yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar sukietėjusi. Venkite tų odos vietų, kuriose yra randų ar ištempimo žymių (gali būti naudinga pažymėti ankstesnės injekcijos vietą).
- Jeigu Jūs ar slaugomas vaikas serga psoriaze, venkite injekuoti tiesiai į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius (psoriazės sukeltą odos pažeidimą).

h. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, paruošimas ir Enbrel tirpalo suleidimas

- Vietą, į kurią ketinate leisti Enbrel, sukamuoju judesiu nuvalykite spiritu suvilgytu tamponu. Šią vietą liesti prieš vaisto suleidimą **DRAUDŽIAMA**.
- Nuvalytai vietai nudžiūvus, viena ranka švelniai suimkite odą į raukšlę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką.

- Trumpu staigiu judesiu 45–90 laipsnių kampu įveskite visą adatą po oda (žr. 18 paveikslą). Įgiję patirties, rasite Jums ar Jūsų vaikui patogią kampą. Nestumkite adatos į odą pernelyg lėtai ar pernelyg smarkiai.

18 paveikslas



- Kai visa adata bus įvesta po oda, laikomą odą atleiskite. Laisva ranka laikykite švirkštą prie jo pagrindo, kad nejudėtų. Tada stumdami stūmoklį **lėtai** ir tolygiai suleiskite visą tirpalą (žr. 19 paveikslą).

19 paveikslas



- Iš švirkšto suleidę visą vaistą, atsargiai ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo buvo įdurta.
- Dūrio vietą 10 sekundžių spauskite tamponu. Gali nesmarkiai kraujuoti. **NETRINKITE** injekcijos vietos. Tvarstyti nebūtina.

i. Likučių naikinimas

- Švirkštą ir adatas naudoti dar kartą **DRAUDŽIAMA**. Švirkštą ir adatas išmeskite taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas.

Jei kiltų daugiau klausimų, klauskite gydytojo, slaugytojo arba vaistininko, kurie žino, kaip vartoti Enbrel.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiems žmonėms (vyresniems negu 18 metų) Enbrel galima vartoti vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui**, sunkiam **ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**, ir vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** gydyti, tačiau tik tokiu atveju, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Enbrel paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien Enbrel. Tiek gydant vien Enbrel, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas, gerėti geba atlikti normalią kasdieninę veiklą.

Psoriazinio artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Enbrel gali pagerinti gebą atlikti normalią kasdieninę veiklą. Pacientams su keliais dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Enbrel gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jei Jums ar vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiras nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos/stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusias tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdant gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitis B:** jei Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdant Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitis B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.

- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdami gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui.
- Sunki reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus.
- Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus.
Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi.
Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Enbrel galėsite apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Lateksas:** adatų dangteliai pagaminti iš latekso (sausos natūralios gumos). Prieš pradėdami vartoti Enbrel pasitarkite su gydytoju, jeigu adatos dangtelį lies arba Enbrel bus gydomi žmonės, kuriems nustatytas arba gali būti padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdami vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielito vakcinos, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriaziniu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfalazino), įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums arba vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevarėjo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

Enbrel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetė yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Enbrel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tiekiamas 25 mg ir 50 mg stiprumo užpildytas švirkštas.

Dozė suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Visgi gydytojas gali nurodyti leisti Enbrel kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaitėjų vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Enbrel ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaitėjų Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti tolimesnį vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo Enbrel (10 mg, 25 mg ar 50 mg).

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė Enbrel dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaitių Enbrel neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti vartoti šį vaistą.

Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Enbrel vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Prieš vartojimą miltelius reikia ištirpinti. **Išsamią instrukciją, kaip paruošti ir suleisti Enbrel tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.** Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas

- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris aukščiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo arba širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jį atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):**
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios,

dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).

- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir užpildyto švirkšto po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

Išėmę švirkštą iš šaldytuvo **palaukite maždaug 15–30 min., kol švirkšte esantis Enbrel tirpalas sušils iki kambario temperatūros**. Kitokiu būdu nešildykite. Po to tuoj pat suleiskite.

Prieš ruošiant Enbrel tirpalą, Enbrel galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo).

Patikrinkite švirkšte esantį tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Viename užpildytame švirkšte yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 25 mg etanercepto.

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Viename užpildytame švirkšte yra 1,0 ml tirpalo, kuriame yra 50 mg etanercepto.

Pagalbinės medžiagos:

Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Tiekiami Enbrel užpildyti švirkštai, kuriuose yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas, arba blyškiai rudas injekcinis tirpalas (injekcinis tirpalas). Vienoje pakuotėje yra 4, 8, 12 arba 24 užpildyti švirkštai ir 4, 8, 12 arba 24 alkoholiu suvilgyti tamponai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Tiekiami Enbrel užpildyti švirkštai, kuriuose yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas, arba blyškiai rudas injekcinis tirpalas (injekcinis tirpalas). Vienoje pakuotėje yra 2, 4 arba 12 užpildytų švirkštų ir 2, 4 arba 12 alkoholiu suvilgytų tamponų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

Šiame skyriuje yra tokie skyreliai:

Įvadas

1 etapas. Pasirengimas vaisto suleidimui

2 etapas. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas

3 etapas. Enbrel tirpalo suleidimas

4 etapas. Likučių naikinimas

Įvadas

Toliau esančioje instrukcijoje aiškinama, kaip ruošti ir leisti Enbrel. Atidžiai perskaitykite taisykles ir jų nuosekliai laikykitės. Gydytojas ar jo padėjėjas Jus informuos apie šio vaisto suleidimo sau ir vaikui metodą. Vaisto galima leisti tik tada, kai būsite įsitikinę, kad gerai supratote, kaip jis ruošiamas ir leidžiamas.

Prieš naudojant Enbrel tirpalo negalima maišyti su kitais vaistais.

1 etapas. Pasirengimas vaisto suleidimui

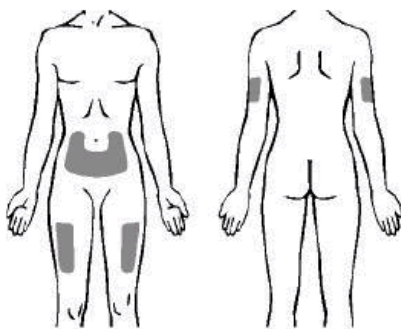
1. Pasirinkite darbui švarų, gerai apšviestą, lygų paviršių.

- Išimkite iš šaldytuvo užpildytą Enbrel švirkštų dėžutę ir padėkite ant pasirinkto lygaus paviršiaus. Nuo pakuotės viršaus ir šonų nuplėškite popierinę dangą. Plėšti pradėkite nuo kurio nors viršutinio kraštelio. Išimkite iš dėžutės vieną švirkštą ir vieną alkoholiu suvilgytą tamponą ir padėkite ant darbu pasirinkto paviršiaus. Užpildyto Enbrel švirkšto nekratykite. Pakuotę vėl uždenkite popierine danga ir dėžutę su likusiais švirkštais padėkite atgal į šaldytuvą. Kaip Enbrel laikyti, nurodyta penktame šio lapelio skyriuje. Jeigu dėl laikymo kyla neaiškumų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką, kad paaiškintų.
- 15–30 min. palaukite, kol švirkšte esantis Enbrel tirpalas sušils iki kambario temperatūros.** Švirkštui šylant, adatos dangtelio **NENUMAUKITE**. Palaukus, kol tirpalas pasieks kambario temperatūrą, injekcija gali būti mažiau skausminga. Kitokiu būdu (pvz., mikrobangų krosnelėje, karštu vandeniu) Enbrel nešildykite.
- Paimkite kitas injekcijai būtinas priemones: alkoholiu suvilgytą tamponą iš Enbrel dėžutės, vatos gumulėlį arba marlės.
- Nusiplaukite muilu ir vandeniu rankas.
- Patikrinkite švirkšte esantį tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

2 etapas. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas

- Rekomenduojamos trys Enbrel injekcijos naudojant užpildytą švirkštą vietas: 1) priekinė šlaunies vidurio dalis; 2) pilvas, išskyrus 5 cm pločio sritį aplink bambą; 3) išorinė žasto dalis (žr. 1 paveikslą). Jei leidžiatės patys, nesileiskite į išorinę žasto dalį.

1 paveikslas



- Kiekvieną kartą vaistą suleiskite vis kitoje vietoje. Naujos injekcijos vieta turi būti ne arčiau kaip už 3 cm nuo senosios. Negalima leisti vaisto į tą vietą, kuri yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar sukietėjusi. Venkite tų odos vietų, kuriose yra randų ar ištempimo žymių (gali būti naudinga pažymėti ankstesnės injekcijos vietą).
- Jeigu Jūs ar slaugomas vaikas serga psoriaze, venkite injekuoti tiesiai į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius (psoriazės sukeltą odos pažeidimą).

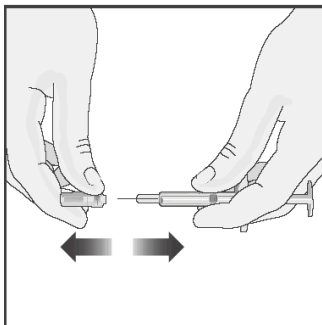
3 etapas. Enbrel tirpalo suleidimas

- Vietą, į kurią ketinate leisti Enbrel, sukamuoju judesiu nuvalykite spiritu suvilgytu tamponu. Šią vietą liesti prieš vaisto suleidimą **DRAUDŽIAMA**.

2. Paimkite nuo lygaus paviršiaus užpildytą švirkštą. Nuimkite adatos dangtelį smarkiai tiesiai kryptimi traukdami jį nuo švirkšto (žr. 2 paveikslą). **Nuimdami nelenkite ir nesukite dangtelio, kad nepažeistumėte adatos.**

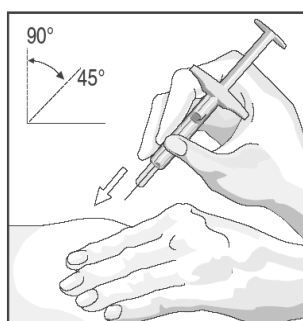
Dangtelį numovus, ant adatos galo gali būti lašas skysčio. Tai normalu. Adatos nelieskite ir nelieskite ja jokio paviršiaus. Nelieskite ir netruktelėkite švirkšto stūmoklio, kadangi gali ištekėti skystis.

2 paveikslas



3. Nuvalytai vietai nudžiūvus, viena ranka švelniai suimkite odą į raukšlę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką.
4. Trumpu staigiu judesiu 45–90 laipsnių kampu įveskite visą adatą po oda (žr. 3 paveikslą). Įgiję patirties, rasite Jums ar Jūsų vaikui patogiausią kampą. Nestumkite adatos į odą pernelyg lėtai ar pernelyg smarkiai.

3 paveikslas



5. Kai visa adata bus įvesta po oda, laikomą odą atleiskite. Laisva ranka laikykite švirkštą prie jo pagrindo, kad nejudėtų. Tada stumdami stūmoklį **lėtai** ir tolygiai suleiskite visą tirpalą (žr. 4 paveikslą).

4 paveikslas



6. Iš švirkšto suleidę visą vaistą, atsargiai ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo buvo įdurta. Injekcijos vieta gali šiek tiek kraujuoti. Dūrio vietą 10 sekundžių galite prispausti tamponu ar marle. Neترinkite injekcijos vietos. Prireikus injekcijos vietą galite padengti tvarščiu.

4 etapas. Likučių naikinimas

- Užpildytas švirkštas yra skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Švirkštą ir adatą naudoti dar kartą **DRAUDŽIAMA**. Ant adatos vėl uždėti apsauginį dangtelį **draudžiama**. Švirkštą ir adatą išmeskite taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas.

Jei kiltų daugiau klausimų, klauskite gydytojo, slaugytojo arba vaistininko, kurie žino, kaip vartoti Enbrel.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiems žmonėms (vyresniems negu 18 metų) Enbrel galima vartoti vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, sunkiam ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**, ir vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** gydyti, tačiau tik tokiu atveju, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Enbrel paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien Enbrel. Tiek gydant vien Enbrel, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas, gerėti geba atlikti normalią kasdieninę veiklą.

Psoriazininiu artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Enbrel gali pagerinti gebą atlikti normalią kasdieninę veiklą. Pacientams su keliais dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Enbrel gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jei Jums ar vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiras nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos/stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusias tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdant gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitis B:** jei vaikas serga arba yra sirgęs hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdant Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitis B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.

- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdami gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui.
- Sunkių reumatoidinių artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus.
- Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus.
Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi.
Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Enbrel galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Lateksas:** adatų dangteliai pagaminti iš latekso (sausos natūralios gumos). Prieš pradėdami vartoti Enbrel pasitarkite su gydytoju, jeigu adatos dangtelį lies arba Enbrel bus gydomi žmonės, kuriems nustatytas arba gali būti padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdami vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielito vakcinos, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriaziniu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfalazino), įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums arba vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevarėjo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

Enbrel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetė yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Enbrel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums paskirtas 25 mg stiprumo Enbrel. Jeigu reikia vartoti 50 mg dozę, tiekiamas ir 50 mg stiprumo Enbrel.

Dozė suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Visgi gydytojas gali nurodyti leisti Enbrel kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaitių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Enbrel ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaitių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti tolimesnį vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo Enbrel (10 mg, 25 mg ar 50 mg).

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė Enbrel dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Enbrel neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti vartoti šį vaistą.

Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Enbrel vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Išsamią instrukciją, kaip suleisti Enbrel tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris aukščiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurią toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo arba širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynę, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).

- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalių odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežtinčios rausvai violetinės odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir MYCLIC užpildyto švirkštiklio po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštikliu laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

Išėmę užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo, **palaukite maždaug 15–30 min., kol švirkštiklyje esantis Enbrel tirpalas sušils iki kambario temperatūros.** Kitokiu būdu nešildykite. Po to tuoj pat suleiskite.

Prieš ruošiant Enbrel tirpalą, Enbrel galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo).

Patikrinkite švirkštiklyje esantį tirpalą žiūrėdami per skaidrų kontrolinį langelį. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Viename MYCLIC užpildytame švirkštiklyje yra 25 mg etanercepto.

Pagalbinės medžiagos:

Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Enbrel injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (MYCLIC) (injekcinis tirpalas). MYCLIC švirkštiklyje yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas, arba blyškiai rudas injekcinis tirpalas. Vienoje pakuotėje yra 4, 8 arba 24 užpildyti švirkštikliai ir 4, 8 arba 24 alkoholiu suvilgyti tamponai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

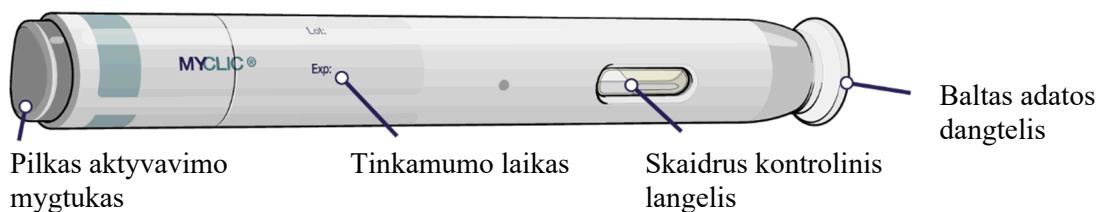
Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (etanerceptas) Leisti tik po oda

Įžanga

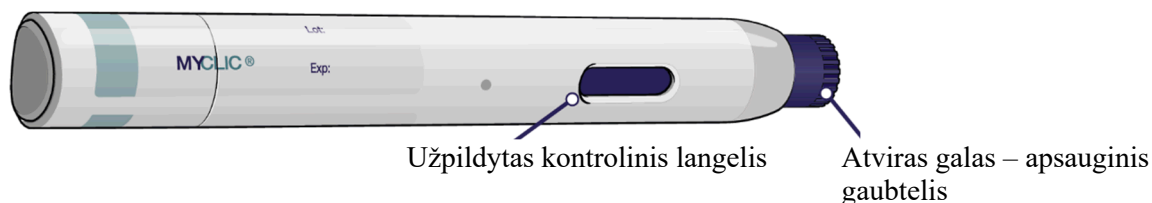
- Toliau esančiose instrukcijose aiškinama, kaip leisti Enbrel naudojant MYCLIC švirkštiklį.
- Atidžiai perskaitykite instrukcijas ir jų nuosekliai laikykitės.
- Sveikatos priežiūros specialistas Jums paaiškins, kaip suleisti Enbrel. Vaistą galima leisti tik tada, kai būsite įsitikinę, kad gerai supratote, kaip tinkamai naudoti MYCLIC švirkštiklį.
- Jei abejojate, kaip leisti, paprašykite sveikatos priežiūros specialisto pagalbos.

MYCLIC užpildytas švirkštiklis

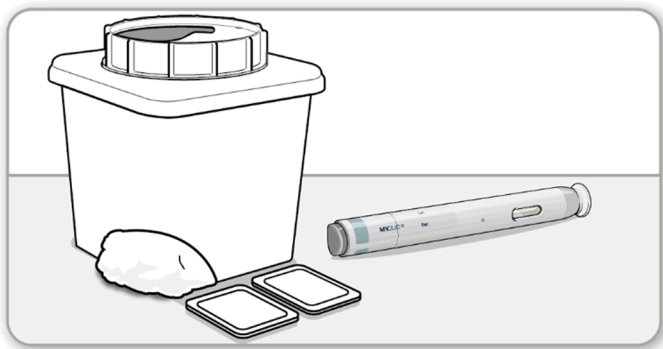
Prieš injekciją



Po injekcijos

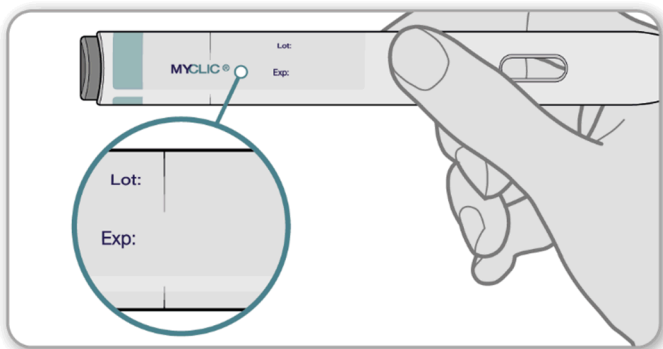


1 etapas. Pasiruošimas Enbrel injekcijai



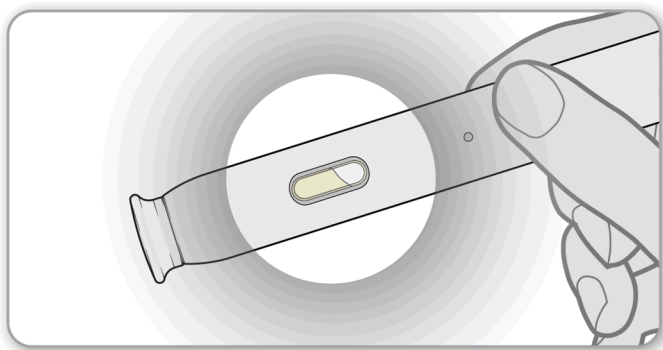
- **Susidėkite** toliau išvardytas priemones kiekvienai injekcijai ant švaraus, gerai apšviesto, lygaus paviršiaus.
 - Vienas MYCLIC užpildytas švirkštiklis.
 - Vienas alkoholiu suvilgytas tamponas.
 - Tinkama aštrių atliekų talpyklė (pakuotėje nėra).
 - Švarūs vatos gumulėliai ar marlės tamponai (pakuotėje nėra).
- **Nekratykite** švirkštiklio.
- **Nenuimkite** balto dangtelio, kol nebus nurodyta tai padaryti.
- Kad injekcija būtų malonesnė, palaikykite švirkštiklį kambario temperatūroje 15–30 minučių su uždėtu baltu dangteliu.
- **Nešildykite** švirkštiklio jokia kitu būdu.

2 etapas. Patikrinkite etiketėje tinkamumo datą ir dozę



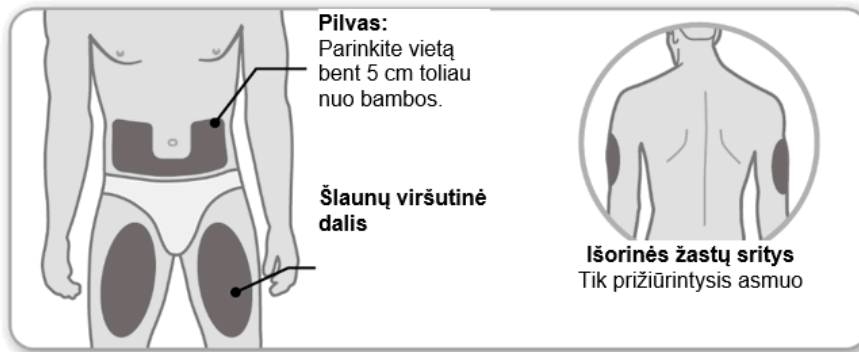
- **Patikrinkite** ant švirkštiklio etiketės nurodytą tinkamumo laiką (mėnesį / metus).
- **Įsitikinkite**, kad ant švirkštiklio etiketės nurodyta tinkama dozė.
- Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs arba dozė ne tokia, kokia Jums išrašyta, **nenaudokite** švirkštiklio ir kreipkitės pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą.

3 etapas. Patikrinkite vaistą



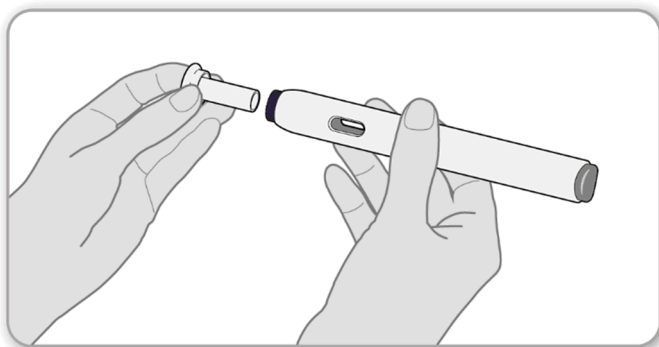
- **Patikrinkite** švirkštiklyje esantį vaistą žiūrėdami per skaidrą kontrolinį langelį. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel.
- **Nevartokite** vaisto, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei jame yra kitokių dalelių, nei nurodyta pirmiau. Jei esate susirūpinę dėl vaisto išvaizdos, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą patarimo.
- **Pastaba.** Langelyje galite matyti oro burbuliuką. Tai normalu.

4 etapas. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą



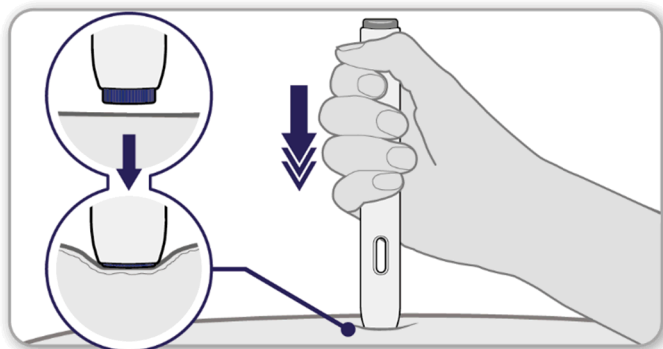
- **Pasirinkite** injekcijos vietą šlaunies viršutinės priekinės dalies viduryje arba pilvo srityje ne arčiau kaip 5 cm atstumu iki bambos. Prižiūrintis asmuo taip pat gali leisti į žasto išorinę dalį.
- **Kiekvieną** injekciją reikia leisti ne arčiau kaip 3 cm nuo ankstesnės dozės suleidimo vietos. **Neleiskite** į vietą, kurioje oda yra gležna, su kraujosruvomis ar kieta. Venkite randų ir strijų. Jeigu sergate žvyneline, **neleiskite** tiesiai į paburkusią, sustorėjusią, paraudusią ar žvyneliais padengtą odą.
- **Nuvalykite** injekcijos vietą muilu ir vandeniu arba, jei patogiu, alkoholiu suvilgytu tamponu.
- **Leiskite** vietai nudžiūti. **Negalima** nuvalytos injekcijos vietos liesti, džiovinti plaukų džiovintuvu arba į ją pūsti.

5 etapas. Nuimkite adatos dangtelį



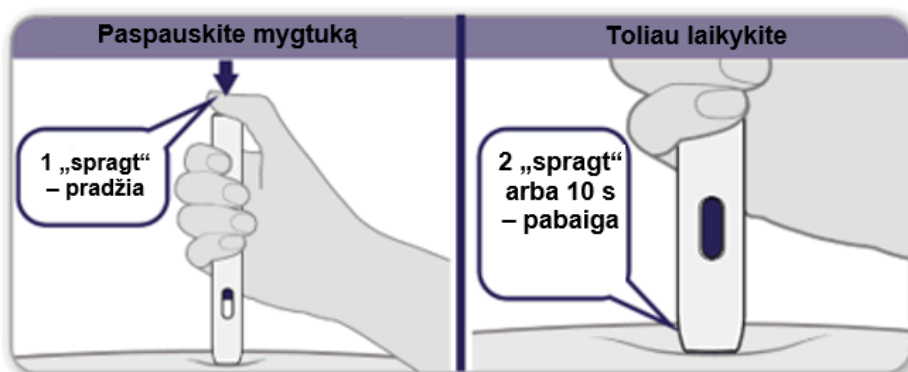
- **Nuimkite** baltą adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai. **Nesulenkite** dangtelio, kai jį nuimate.
- **Neuždėkite** dangtelio iš naujo, kai jį jau nuėmėte.
- Nuėmę dangtelį, pamatysite violetinį apsauginį adatos gaubtelį, šiek tiek išlindusį iš švirkštiklio galo. **Nestumkite** gale esančio apsauginio gaubtelio pirštu ar nykščiu.
- **Nenaudokite** švirkštiklio, jeigu nuėmus adatos dangtelį švirkštiklis iškrito iš rankų.
Pastaba. Ant adatos galiuko galite pastebėti lašą skysčio. Tai normalu.

6 etapas. Tvirtai prispauskite švirkštiklį prie odos



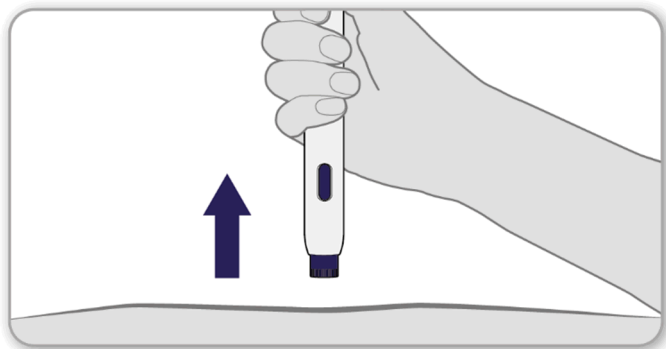
- Tvirtai **prispauskite** atvirą švirkštiklio galą prie odos 90 laipsnių kampu, kad violetinis apsauginis adatos gaubtelis būtų visas įstumtas į švirkštiklį.
Pastaba. Pilką mygtuką galėsite paspausti tik tada, kai adatos gaubtelis bus visas įstumtas į švirkštiklį.
Jei prieš injekciją odą sugnybsite arba ištempsite, injekcijos vieta gali pasidaryti tvirtesnė, ir tuomet paspausti injekcijos mygtuką bus lengviau.

7 etapas. Pradėkite injekciją



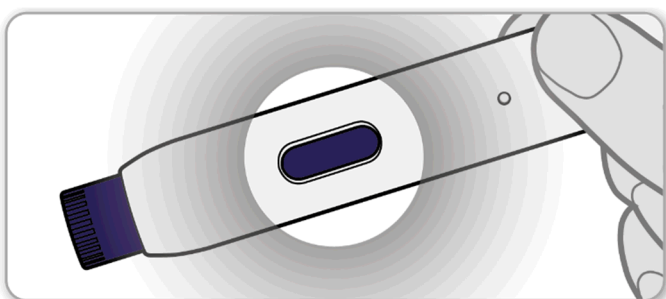
- **Nuspauskite** pilką mygtuką iki galo, tuomet išgirsite **spragtelėjimą**. Spragtelėjimas reiškia, kad injekcija prasidėjo.
- **Toliau tvirtai laikykite** švirkštiklį prie odos, kol išgirsite **2-ą spragtelėjimą** arba kol praeis 10 sekundžių po pirmojo spragtelėjimo (iki pirmojo iš šių dalykų).
Pastaba. Jei nepavyksta pradėti injekcijos taip, kaip aprašyta, dar tvirčiau prispauskite švirkštiklį prie odos ir vėl paspauskite pilką mygtuką.

8 etapas. Atitraukite nuo odos



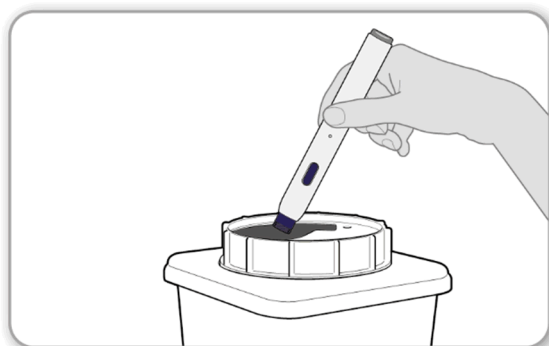
- **Atitraukite** švirkštiklį nuo odos, pakeldami jį stačiai nuo injekcijos vietos.
- Violetinis apsauginis adatos gaubtelis automatiškai išlįs ir uždengs adatą.

9 etapas. Patikrinkite kontrolinį langelį



- **Patikrinkite** švirkštiklio kontrolinį langelį. Jis turi būti visas pasidaręs violetinis.
- Jei langelis nėra violetinis, Jums galėjo būti suleista ne visa dozė. Kreipkitės pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą. **Nemėginkite** naudoti to paties švirkštiklio vėl. **Nemėginkite** naudoti kito švirkštiklio.
- Injekcijos vietoje pastebėję kraujo, prispauskite vatos gumulėlį ar marlę prie injekcijos vietos ir palaikykite 10 sekundžių. **Netrinkite** injekcijos vietos.
Pastaba. Injekcijos mygtukas gali likti įspaustas. Tai normalu.

10 etapas. Išmeskite



- **Išmeskite** panaudotą švirkštiklį, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas. **Nebandykite** ant švirkštiklio vėl uždėti dangtelio.
- **Nespauskite** apsauginio adatos gaubtelio galo. Jeigu turite kokių nors klausimų, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

--Vartojimo instrukcijų pabaiga--

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiems žmonėms (vyresniems negu 18 metų) Enbrel galima vartoti vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui**, **psoriaziniam artritui**, sunkiam **ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**, ir vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** gydyti, tačiau tik tokiu atveju, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Enbrel paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien Enbrel. Tiek gydant vien Enbrel, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas, gerėti geba atlikti normalią kasdieninę veiklą.

Psoriazinio artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Enbrel gali pagerinti gebą atlikti normalią kasdieninę veiklą. Pacientams su keliais dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Enbrel gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jei Jums ar vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiras nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos/stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusias tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdant gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitis B:** jei vaikas serga arba yra sirgęs hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdant Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitis B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.

- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdant gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui.
- Sunki reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus.
- Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus.
Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi.
Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Enbrel galėsite apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Lateksas:** adatų dangteliai pagaminti iš latekso (sausos natūralios gumos). Prieš pradėdami vartoti Enbrel pasitarkite su gydytoju, jeigu adatos dangtelį lies arba Enbrel bus gydomi žmonės, kuriems nustatytas arba gali būti padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielito vakcinos, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriaziniu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfalazino), įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums arba vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevarėjo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

Enbrel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Enbrel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums paskirtas 50 mg stiprumo Enbrel. Jeigu reikia vartoti 25 mg dozę, tiekiamas ir 25 mg stiprumo Enbrel.

Dozė suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Visgi gydytojas gali nurodyti leisti Enbrel kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaičių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Enbrel ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaičių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti tolimesnį vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo Enbrel (10 mg, 25 mg ar 50 mg).

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė Enbrel dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Enbrel neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti vartoti šį vaistą.

Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

Enbrel vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Išsamią instrukciją, kaip suleisti Enbrel tirpalą žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcijos“. Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris aukščiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurią toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo arba širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šilumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).

- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalių odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir MYCLIC užpildyto švirkštiklio po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštiklius laikyti išorinėje dėžutėje, kad būtų apsaugoti nuo šviesos.

Išėmę užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo, **palaukite maždaug 15–30 min., kol švirkštiklyje esantis Enbrel tirpalas sušils iki kambario temperatūros.** Kitokiu būdu nešildykite. Po to tuoj pat suleiskite.

Prieš ruošiant Enbrel tirpalą, Enbrel galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvartotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo).

Patikrinkite švirkštiklyje esantį tirpalą žiūrėdami per skaidrų kontrolinį langelį. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Viename MYCLIC užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

Pagalbinės medžiagos:

Sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas Enbrel injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (MYCLIC) (injekcinis tirpalas). MYCLIC švirkštiklyje yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas, arba blyškiai rudas injekcinis tirpalas. Vienoje pakuotėje yra 2, 4 arba 12 užpildytų švirkštiklių ir 2, 4 arba 12 alkoholiu suvilgytų tamponų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

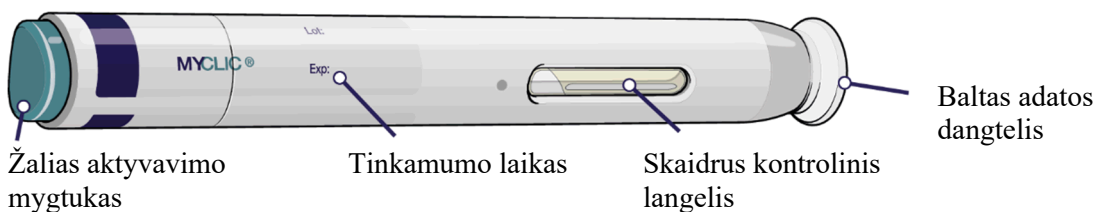
Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (etanerceptas) Leisti tik po oda

Ižanga

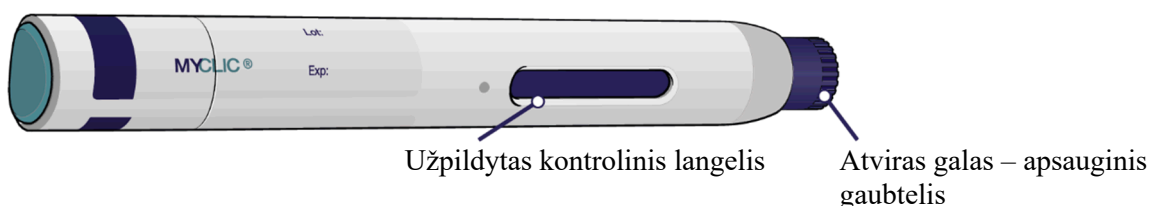
- Toliau esančiose instrukcijose aiškinama, kaip leisti Enbrel naudojant MYCLIC švirkštiklį.
- Atidžiai perskaitykite instrukcijas ir jų nuosekliai laikykitės.
- Sveikatos priežiūros specialistas Jums paaiškins, kaip suleisti Enbrel. Vaistą galima leisti tik tada, kai būsite įsitikinę, kad gerai supratote, kaip tinkamai naudoti MYCLIC švirkštiklį.
- Jei abejojate, kaip leisti, paprašykite sveikatos priežiūros specialisto pagalbos.

MYCLIC užpildytas švirkštiklis

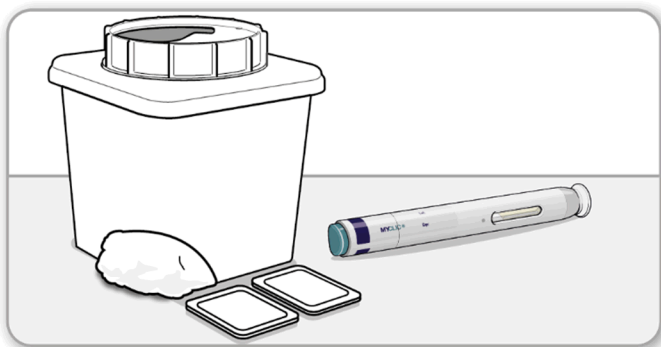
Prieš injekciją



Po injekcijos

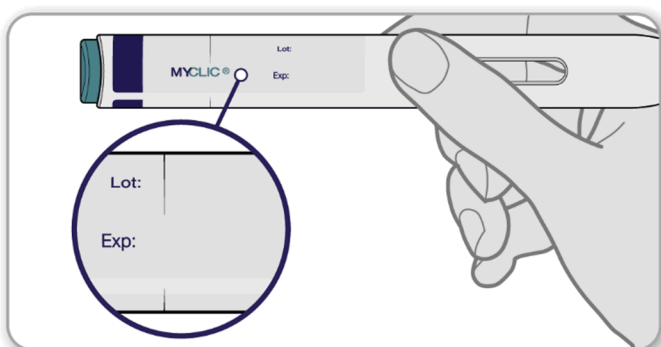


1 etapas. Pasiruošimas Enbrel injekcijai



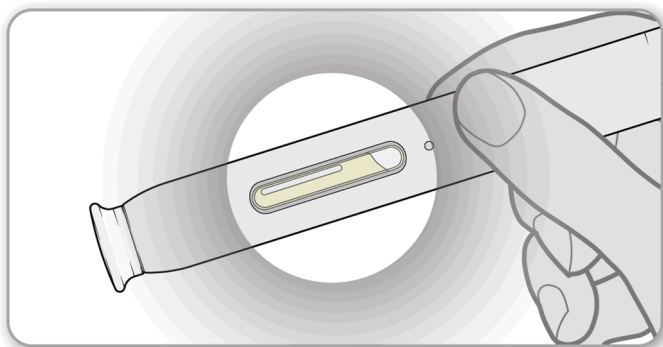
- **Susidėkite** toliau išvardytas priemones kiekvienai injekcijai ant švaraus, gerai apšviesto, lygaus paviršiaus.
 - Vienas MYCLIC užpildytas švirkštiklis.
 - Vienas alkoholiu suvilgytas tamponas.
 - Tinkama aštrių atliekų talpyklė (pakuotėje nėra).
 - Švarūs vatos gumulėliai ar marlės tamponai (pakuotėje nėra).
- **Nekratykite** švirkštiklio.
- **Nenuimkite** balto dangtelio, kol nebus nurodyta tai padaryti.
- Kad injekcija būtų malonesnė, palaikykite švirkštiklį kambario temperatūroje 15–30 minučių su uždėtu baltu dangteliu.
- **Nešildykite** švirkštiklio jokia kitu būdu.

2 etapas. Patikrinkite etiketėje tinkamumo datą ir dozę



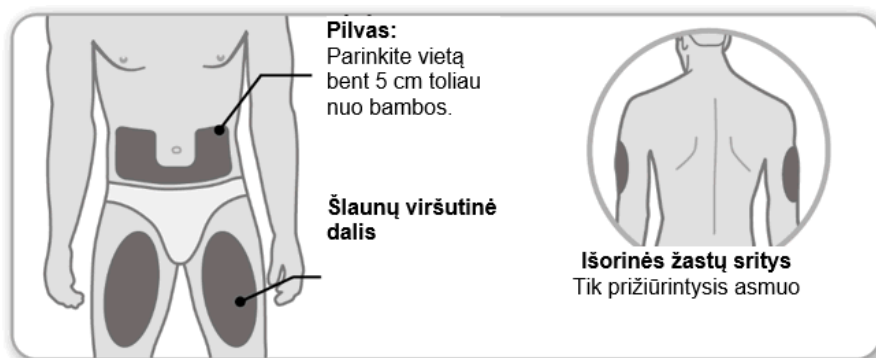
- **Patikrinkite** ant švirkštiklio etiketės nurodytą tinkamumo laiką (mėnesį / metus).
- **Įsitikinkite**, kad ant švirkštiklio etiketės nurodyta tinkama dozė.
- Jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs arba dozė ne tokia, kokia Jums išrašyta, **nenaudokite** švirkštiklio ir kreipkitės pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą.

3 etapas. Patikrinkite vaistą



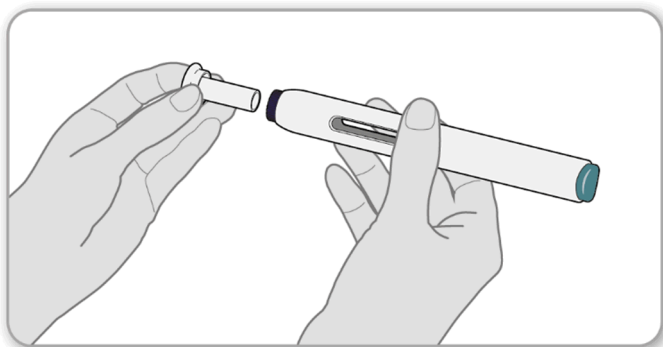
- **Patikrinkite** švirkštiklyje esantį vaistą žiūrėdami per skaidrų kontrolinį langelį. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel.
- **Nevartokite** vaisto, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei jame yra kitokių dalelių, nei nurodyta pirmiau. Jei esate susirūpinę dėl vaisto išvaizdos, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą patarimo.
- **Pastaba.** Langelyje galite matyti oro burbuliuką. Tai normalu.

4 etapas. Pasirinkite ir nuvalykite injekcijos vietą



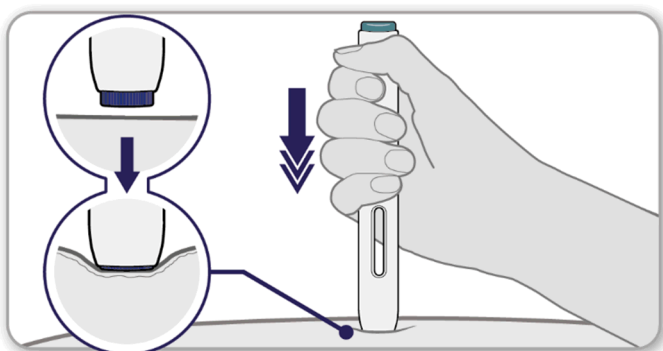
- **Pasirinkite** injekcijos vietą šlaunies viršutinės priekinės dalies viduryje arba pilvo srityje ne arčiau kaip 5 cm atstumu iki bambos. Prižiūrintis asmuo taip pat gali leisti į žasto išorinę dalį.
- **Kiekvieną** injekciją reikia leisti ne arčiau kaip 3 cm nuo ankstesnės dozės suleidimo vietos. **Neleiskite** į vietą, kurioje oda yra gležna, su kraujosruvomis ar kieta. Venkite randų ir strijų. Jeigu sergate žvyneline, **neleiskite** tiesiai į paburkusią, sustorėjusią, paraudusią ar žvyneliais padengtą odą.
- **Nuvalykite** injekcijos vietą muilu ir vandeniu arba, jei patogiu, alkoholiu suvilgytu tamponu.
- **Leiskite** vietai nudžiūti. **Negalima** nuvalytos injekcijos vietos liesti, džiovinti plaukų džiovintuvu arba į ją pūsti.

5 etapas. Nuimkite adatos dangtelį



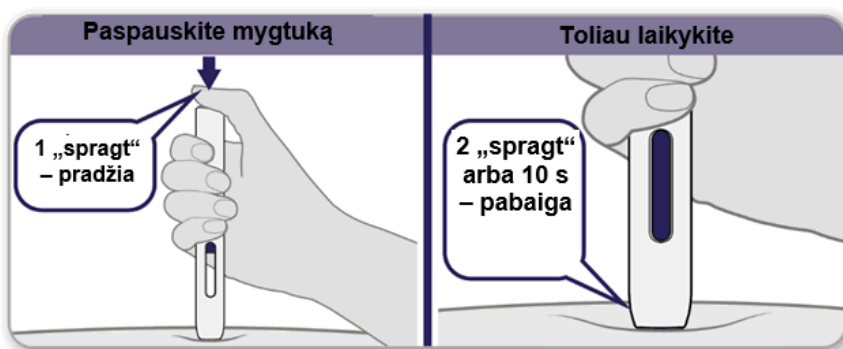
- **Nuimkite** baltą adatos dangtelį, traukdami jį tiesiai. **Nesulenkite** dangtelio, kai jį nuimate.
- **Neuždėkite** dangtelio iš naujo, kai jį jau nuėmėte.
- Nuėmę dangtelį, pamatysite violetinį apsauginį adatos gaubtelį, šiek tiek išlindusį iš švirkštiklio galo. **Nestumkite** gale esančio apsauginio gaubtelio pirštu ar nykščiu.
- **Nenaudokite** švirkštiklio, jeigu nuėmus adatos dangtelį švirkštiklis iškrito iš rankų.
Pastaba. Ant adatos galiuko galite pastebėti lašą skysčio. Tai normalu.

6 etapas. Tvirtai prispauskite švirkštiklį prie odos



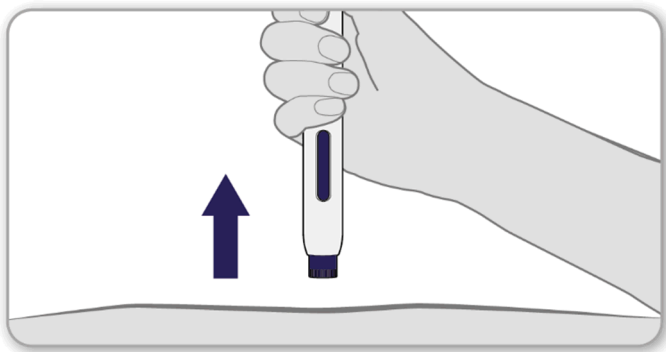
- Tvirtai **prispauskite** atvirą švirkštiklio galą prie odos 90 laipsnių kampu, kad violetinis apsauginis adatos gaubtelis būtų visas įstumtas į švirkštiklį.
Pastaba. Žalią mygtuką galėsite paspausti tik tada, kai adatos gaubtelis bus visas įstumtas į švirkštiklį.
Jei prieš injekciją odą sugnybsite arba ištempsite, injekcijos vieta gali pasidaryti tvirtesnė, ir tuomet paspausti injekcijos mygtuką bus lengviau.

7 etapas. Pradėkite injekciją



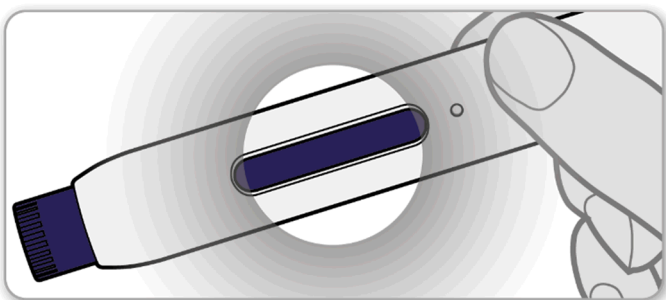
- **Nuspauskite** žalią mygtuką iki galo, tuomet išgirsite **spragtelėjimą**. Spragtelėjimas reiškia, kad injekcija prasidėjo.
- **Toliau tvirtai laikykite** švirkštiklį prie odos, kol išgirsite **2-ą spragtelėjimą** arba kol praeis 10 sekundžių po pirmojo spragtelėjimo (iki pirmojo iš šių dalykų).
Pastaba. Jei nepavyksta pradėti injekcijos taip, kaip aprašyta, dar tvirčiau prispauskite švirkštiklį prie odos ir vėl paspauskite žalią mygtuką.

8 etapas. Atitraukite nuo odos



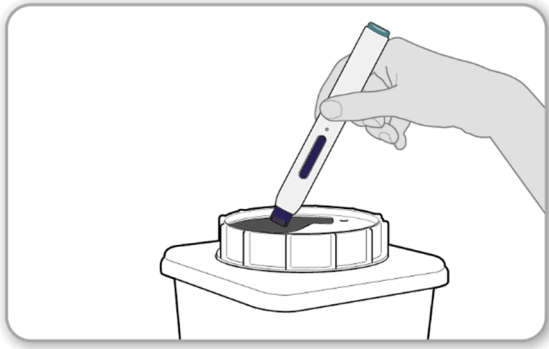
- **Atitraukite** švirkštiklį nuo odos, pakeldami jį stačiai nuo injekcijos vietos.
- Violetinis apsauginis adatos gaubtelis automatiškai išlįs ir uždengs adatą.

9 etapas. Patikrinkite kontrolinį langelį



- **Patikrinkite** švirkštiklio kontrolinį langelį. Jis turi būti visas pasidaręs violetinis.
- Jei langelis nėra violetinis, Jums galėjo būti suleista ne visa dozė. Kreipkitės pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą. **Nemėginkite** naudoti to paties švirkštiklio vėl. **Nemėginkite** naudoti kito švirkštiklio.
- Injekcijos vietoje pastebėję kraujo, prispauskite vatos gumulėlį ar marlę prie injekcijos vietos ir palaikykite 10 sekundžių. **Netrinkite** injekcijos vietos.
Pastaba. Injekcijos mygtukas gali likti įspaustas. Tai normalu.

10 etapas. Išmeskite



- **Išmeskite** panaudotą švirkštiklį, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas. **Nebandykite** ant švirkštiklio vėl uždėti dangtelio.
- **Nespauskite** apsauginio adatos gaubtelio galo. Jeigu turite kokių nors klausimų, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą.

--Vartojimo instrukcijų pabaiga--

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui vaikams ir paaugliams etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcijos

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniams (juveniliniams) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko.
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti darudžiama

- jeigu Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą vaikui atsiranda alerginių reakcijų,

pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

- jei vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
 - **Lateksas:** švirkšto guminis antgalis pagamintas iš latekso (sauso natūraliojo kaučiuko). Prieš vartodami Enbrel, susisiekite su gydytoju, jeigu švirkštą lies arba Enbrel bus duodamas asmeniui, kuriam yra žinomas arba galimas padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.
 - **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
 - **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
 - **Infekcijos/stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
 - **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusias tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdami gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
 - **Hepatitis B:** jei Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdami Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitis B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.
 - **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
 - **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.
 - **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.
 - **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
 - **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdami gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui.
 - Sunki reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus.
 - Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus.
- Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi.

Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.

- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Enbrel galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas.** Jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielito vakcinos, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriaziniu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfalazino), įskaitant įsigytus be vaikų gydytojo recepto, arba dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevirtavojo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

3. Kaip vartoti Enbrel

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Gydytojas tiksliai nurodys Jums, kaip paruošti ir nustatyti reikiamą dozę.

10 mg flakonas yra skirtas vaikams, kuriems paskirta 10 mg ar mažesnė dozė. Kiekvienas 10 mg flakonas turi būti vartojamas vieną kartą vienam pacientui. Preparato likutis flakone turi būti išmestas.

Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė Enbrel dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Enbrel neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti vartoti šį vaistą.

Enbrel vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Prieš vartojimą miltelius reikia ištirpinti. **Išsamią instrukciją, kaip paruošti ir suleisti Enbrel tirpalą žr. 7 skyriuje „Enbrel tirpalo ruošimo ir suleidimo taisyklės“.** Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo suleisti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vaikui leisti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu vaikui atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau leisti vaikui negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Jeigu vaikui pasireiškia bet kuris aukščiau išvardytų simptomų, tai gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba vaiko odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo arba širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas vaiko nagų ar lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynę, paraudimą, niežulį, skausmą ar patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.

- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalių odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežtinčios rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti.

Prieš ruošiant Enbrel tirpalą, Enbrel galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną iki keturių savaičių laikotarpį, po kurio jis neturėtų būti laikomas šaldytuve dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvertotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo). Ši nauja galiojimo data negali būti vėlesnė, nei ant išorinės dėžutės nurodyta galiojimo data.

Paruoštą Enbrel tirpalą rekomenduojama suvartoti nedelsiant. Tačiau, tirpalas gali būti suvartojamas ne vėliau, kaip per 6 valandas, jeigu yra laikomas ne aukštesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Pastebėjus, kad tirpalas neskaidrus ar jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, be gabalėlių, dribsnių ar dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename Enbrel 10 mg miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui vaikams ir paaugliams flakone yra 10 mg etanercepto. Miltelius ištirpinus, tirpale yra 10 mg/ml etanercepto.

Pagalbinės medžiagos:

Milteliai: manitolis (E421), sacharozė, trometamolis.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enbrel 10 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui vaikams ir paaugliams tiekiami kaip balti milteliai su tirpikliu injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai). Kiekvienoje pakuotėje yra 4 flakonai, 4 tirpikliu užpildyti švirkštai, 4 adatos, 4 flakonų adapteriai ir 8 spiritu suvilgyti tamponai.

Registruotojas

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcijos

Šiame skyriuje yra tokie skyreliai:

- a. Įvadas
- b. Pasirengimas vaisto suleidimui
- c. Enbrel dozės paruošimas suleidimui
- d. Tirpiklio suleidimas
- e. Enbrel tirpalo ištraukimas iš flakono
- f. Adatos uždėjimas ant švirkšto
- g. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas
- h. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, paruošimas ir Enbrel tirpalo suleidimas
- i. Likučių naikinimas

a. Įvadas

Toliau esančioje instrukcijoje aiškinama, kaip ruošti ir leisti Enbrel. Atidžiai perskaitykite taisykles ir jų nuosekliai laikykitės. Jūsų vaiko gydytojas ar jo padėjėjas Jus informuos apie šio vaisto suleidimo metodą bei reikalingą preparato kiekį Jūsų vaikui. Vaisto galima leisti tik tada, kai būsite įsitikinę, kad gerai supratote, kaip jis ruošiamas ir leidžiamas.

Šio vaisto negalima maišyti tame pačiame švirkšte ar flakone su kitais vaistais. Žr. 5 skyrių „Kaip laikyti Enbrel“.

b. Pasirengimas vaisto suleidimui

- Kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Tirpalą reikia ruošti ant švaraus, gerai apšviesto ir lygaus paviršiaus.
- Dozės pakuotėje turi būti injekcijai reikalingos toliau išvardytos priemonės. Jei jų nėra, tos pakuotės nenaudokite ir kreipkitės į vaistininką. Naudokitės tik tomis priemonėmis, kurios yra pakuotėje. Kitų švirkštų naudoti **NEGALIMA**.

1 Enbrel flakonas

1 švirkštas, užpildytas skaidriu, bespalviu tirpikliu (injekciniu vandeniu)

1 adata

1 flakono adapteris

2 spiritu suvilgyti tamponai

- Patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant flakono etiketės ir švirkšto etiketės. Jei tinkamumo laikas pasibaigęs (po nurodytų metų ir mėnesio), jų vartoti negalima.

c. Enbrel dozės paruošimas suleidimui

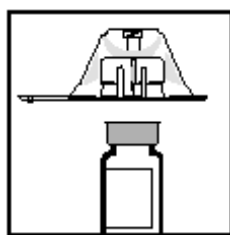
- Išimkite viską, kas yra pakuotėje.
- Nuplėškite plastiko dangtelį nuo Enbrel flakono (žr. 1 paveikslą). Pilko kamščio ir aliuminio žiedo, kuris supa viršutinę flakono dalį, nuimti **NEGALIMA**.

1 paveikslas

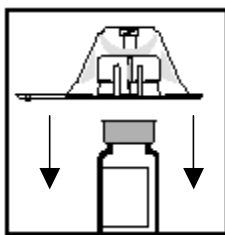


- Kitu spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite pilką Enbrel flakono kamštį. Nuvalyto kamščio liesti rankomis ar juo liesti kitus paviršius negalima.
- Pastatykite flakoną ant švaraus, lygaus paviršiaus.
- Nuimkite popieriaus pakuotę nuo flakono adapterio.
- Nenuėmę plastiko pakuotės, uždėkite flakono adapterį ant Enbrel flakono taip, kad adapterio smaigalys būtų nukreiptas į flakono kamštyje esantį apskritimo centrą (žr. 2 paveikslą).
- Viena ranka laikykite flakoną ant lygaus paviršiaus. Kita ranka spauskite adapterio pakuotę **STIPRIAIR STATMENAI ŽEMYN**, kol pajusite, kad adapterio smaigalys pradūrė flakono kamštį ir **KOL PAJUSITE IR IŠGIRSITE, KAD ADAPTERIS ĮSISTATĖ Į VIETĄ** (žr. 3 paveikslą). Kreivai laikomo adapterio spausti žemyn **NEGALIMA** (žr. 4 paveikslą). Labai svarbu, kad flakono adapterio smaigalys visiškai pradurtų flakono kamštį.

2 paveikslas

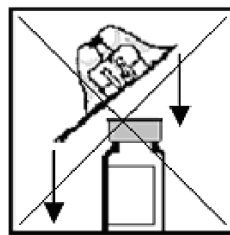


3 paveikslas



TEISINGAI

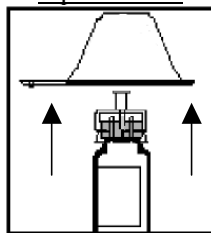
4 paveikslas



NETEISINGAI

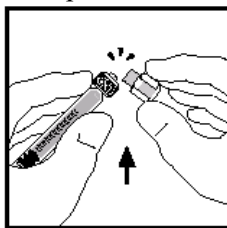
- Laikydami flakoną viena ranka, nuplėškite plastiko pakuotę nuo flakono adapterio (žr. 5 paveikslą).

5 paveikslas



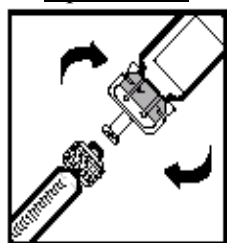
- Nuimkite švirkšto apsauginį dangtelį, nulauždami baltą dangtelį per skylutes. Tai reikia atlikti viena ranka suėmus už baltą dangtelio žiedo, o kita ranka laikant dangtelio galiuką ir lenkiant jį žemyn, kol nulūš (žr. 6 paveikslą). **Ant švirkšto likusio balto žiedo nuimti NEGALIMA.**

6 paveikslas



- Jei pertvarėlė tarp galiuko ir žiedo jau sulaužyta, tokio švirkšto naudoti negalima. Naudokite naują vaisto padėkliuką.
- Laikydami švirkšto korpusą (bet ne baltą žiedą) vienoje rankoje bei flakono adapterį (bet ne flakoną) kitoje, prijunkite švirkštą prie flakono adapterio išsprausdami galą į ertmę ir pasukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol pilnai tvirtai susijungs (žr. 7 paveikslą).

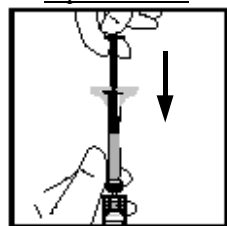
7 paveikslas



d. Tirpiklio suleidimas

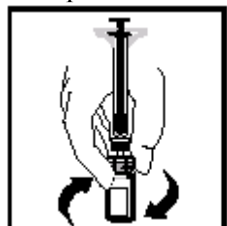
- Laikydami flakoną ant lygaus paviršiaus, stumkite stūmoklį **LABAI LĖTAI**, kol visas tirpiklis subėgs į flakoną. Taip susidarys mažiau putų (burbulų) (žr. 8 paveikslą).
- Kai tirpiklis subėgs į Enbrel, stūmoklis gali savaime judėti aukštyn. Tai vyksta dėl susidariusio spaudimo, todėl jaudintis dėl to nereikia.

8 paveikslas



- Keletą kartų švelniai sukamuoju judesiu judinkite flakoną su vis dar prijungtu švirkštu, kad geriau ištirptų milteliai (žr. 9 paveikslą). Flakono purtyti **NEGALIMA**. Milteliai paprastai ištirpsta greičiau nei per 10 minučių. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis, blyškiai gelsvas arba blyškiai rusvas be gabaliukų, dribsnių ir dalelyčių. Flakone gali susidaryti šiek tiek baltų putų – tai normalu. Jei milteliai neištirpo per 10 minučių, Enbrel leisti **NEGALIMA**. Naudokite naują vaisto padėkliuką.

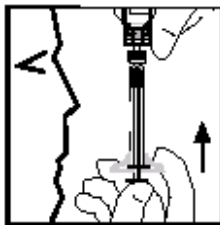
9 paveikslas



e. **Enbrel tirpalo ištraukimas iš flakono**

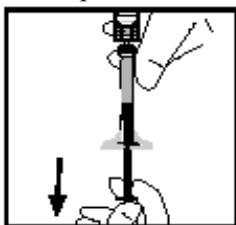
- Jūsų vaiko gydytojas ar jo padėjėjas Jus informuos apie šio vaisto suleidimo metodą bei reikalingą preparato kiekį, kuris turi būti ištrauktas iš flakono. Jeigu gydytojas Jums nedavė šių nurodymų, kreipkitės į jį/ją.
- Nejudindami švirkšto, prijungto prie flakono ir flakono adapterio, pakelkite apverstą flakoną į akių lygį. Stūmoklį pilnai sustumkite į švirkštą (žr. 10 paveikslą).

10 paveikslas



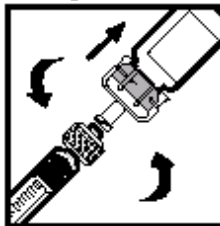
- Atsargiai traukdami stūmoklį, įtraukite tirpalą į švirkštą (žr. 11 paveikslą). Vaikams ištraukite tik tiek tirpalo, kiek nurodė vaiko gydytojas. Ištraukus Enbrel iš flakono, švirkšte gali būti šiek tiek oro. Nesirūpinkite, orą išstumsite kitame etape.

11 paveikslas



- Flakoną laikydami kakleliu žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę, atsukite švirkštą nuo adapterio (žr. 12 paveikslą).

12 paveikslas

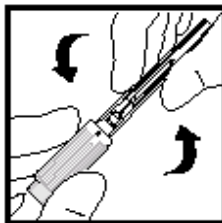


- Užpildytą švirkštą padėkite ant švaraus, lygaus paviršiaus. Užtikrinkite, kad galiukas prie nieko neprisiliestų. Nepajudinkite stūmoklio.

f. **Adatos uždėjimas ant švirkšto**

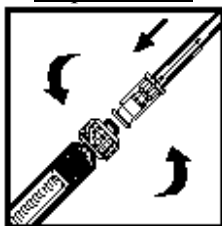
- Adata yra sterili ir įkišta į plastiko talpyklę.
- Norėdami atverti plastiko talpyklę, paimekite ją viena ranka už trumpesnės ir platesnės jos dalies, o kita - už ilgesnės.
- Uždorį reikia nulaužti jo pritvirtinimo vietoje platesnę dalį lenkiant žemyn ir aukštyn tol, kol nulūš (žr. 13 paveikslą).

13 paveikslas



- Uždorį nulaužus, trumpesnę ir platesnę jo dalį nuimkite.
- Adata turi likti ilgesnėje uždorio dalyje.
- Laikydami adatą su uždoriu vienoje rankoje, paimkite švirkštą ir jo galą įstatykite į adatos angą.
- Sujunkite švirkštą tvirtai su adata, pasukdami pagal laikrodžio rodyklę (žr. 14 paveikslą).

14 paveikslas



- Nuimkite adatos dangtelį smarkiai tiesia kryptimi traukdami jį nuo švirkšto; adatos nelieskite ir nelieskite ja jokio paviršiaus (žr. 15 paveikslą). Nuimdami nelenkite ir nesukite dangtelio, kad nepažeistumėte adatos.

15 paveikslas



- Švirkštą nukreipę aukštyn, pašalinkite oro burbuliukus, lėtai stumdami stūmoklį, kol išstumsite orą (žr. 16 paveikslą).

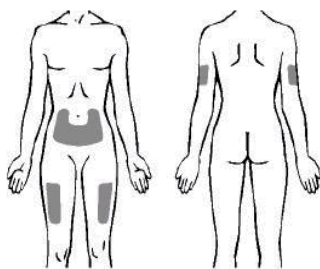
16 paveikslas



g. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, parinkimas

- Rekomenduojamos trys Enbrel injekcijos vietos: 1) priekinė šlaunies vidurio dalis; 2) pilvas, išskyrus 5 cm pločio sritį aplink bambą; 3) išorinė žasto dalis (žr. 17 paveikslą). Jei leidžiatės patys, nesileiskite į išorinę žasto dalį.

17 paveikslas

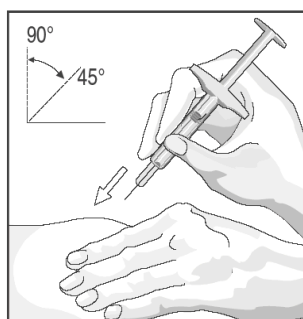


- Kiekvieną kartą vaistą suleiskite vis kitoje vietoje. Naujos injekcijos vieta turi būti ne arčiau kaip už 3 cm nuo senosios. **NEGALIMA** leisti vaisto į tą vietą, kuri yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar sukietėjusi. Venkite tų odos vietų, kuriose yra randų ar ištempimo žymių (gali būti naudinga pažymėti ankstesnės injekcijos vietą).
- Jeigu Jūsų slaugomas vaikas serga psoriaze, venkite injekuoti tiesiai į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius (psoriazės sukeltą odos pažaidą).

h. Vietos, į kurią bus leidžiama vaisto, paruošimas ir **Enbrel tirpalo suleidimas**

- Vietą, į kurią ketinate leisti Enbrel, sukamuoju judesiu nuvalykite spiritu suvilgytu tamponu. Šią vietą liesti prieš vaisto suleidimą **DRAUDŽIAMA**.
- Nuvalytai vietai nudžiūvus, viena ranka švelniai suimkite odą į raukšlę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką.
- Trumpu staigiu judesiu 45–90 laipsnių kampu įveskite visą adatą po oda (žr. 18 paveikslą). Įgiję patirties, rasite Jūsų vaikui patogiausią kampą. Nestumkite adatos į odą pernelyg lėtai ar pernelyg smarkiai.

18 paveikslas



- Kai visa adata bus įvesta po oda, laikomą odą atleiskite. Laisva ranka laikykite švirkštą prie jo pagrindo, kad nejudėtų. Tada stumdami stūmoklį **lėtai** ir tolygiai suleiskite visą tirpalą (žr. 19 paveikslą).

19 paveikslas



- Iš švirkšto suleidę visą vaistą, atsargiai ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo buvo įdurta.
- Dūrio vietą 10 sekundžių spauskite tamponu. Gali nesmarkiai kraujuoti. **NETRINKITE** injekcijos vietos. Tvarstyti nebūtina.

i. Likučių naikinimas

- Švirkštą ir adatą naudoti dar kartą **DRAUDŽIAMA**. Švirkštą ir adatą išmeskite taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas.

Jei kiltų daugiau klausimų, klauskite gydytojo, slaugytojo arba vaistininko, kurie žino, kaip vartoti Enbrel.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

Informacija šiame lapelyje teikiama suskirstyta į šiuos 6 skyrius:

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija (žr. vartojimo instrukcijas)

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiems žmonėms (vyresniems negu 18 metų) Enbrel galima vartoti vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, sunkiam ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**, ir vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** gydyti, tačiau tik tokiu atveju, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Enbrel paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien Enbrel. Tiek gydant vien Enbrel, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas, gerėti geba atlikti normalią kasdieninę veiklą.

Psoriazininiu artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Enbrel gali pagerinti gebą atlikti normalią kasdieninę veiklą. Pacientams su keliais dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Enbrel gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;

- psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko;
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jei Jums ar vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jums ar vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojosi infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos / stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusias tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdant gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitis B:** jei Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdant Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitis B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.
- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.

- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdant gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui.
- Sunki reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus.
- Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus.
- Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi.
- Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydydamiesi Enbrel galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Lateksas:** adatos dangtelis pagamintas iš latekso (sausos natūralios gumos). Prieš pradėdami vartoti Enbrel pasitarkite su gydytoju, jeigu adatos dangtelį lies arba Enbrel bus gydomi žmonės, kuriems nustatytas arba gali būti padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

Skiepijimas. Jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomieliito vakcinos, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriazinu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfasalazino), įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums arba vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevartojo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

Enbrel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Enbrel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tiekiami 25 mg ir 50 mg stiprumo dozės skaičiuoklio užtaisai.

Dozė suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Visgi gydytojas gali nurodyti leisti Enbrel kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaitžių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Enbrel ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaitžių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti tolimesnį vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Tinkama dozė ir vartojimo dažnumas vaikui ar paaugliui priklauso nuo kūno svorio ir ligos. Gydytojas nustatys vaikui tinkamą dozę ir paskirs atitinkamo stiprumo Enbrel (10 mg, 25 mg arba 50 mg).

Poliartritui ar išplitusiam oligoartritui gydyti pacientams nuo 2 metų amžiaus arba su entezitu susijusiam artritui ar psoriaziniam artritui gydyti pacientams nuo 12 metų amžiaus įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno svorio (ne daugiau kaip 25 mg), skiriama du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno svorio (ne daugiau kaip 50 mg), skiriama vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems pacientams nuo 6 metų amžiaus įprastinė dozė yra 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno svorio (ne daugiau kaip 50 mg), skiriama vieną kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Enbrel nedaro jokio poveikio vaiko būklei, gydytojas gali liepti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas pateiks išsamius nurodymus, kaip paruošti ir išmatuoti reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Išsamią instrukciją, kaip suleisti Enbrel, žr. „Vartojimo instrukcijos“. Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris aukščiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurią toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, didelis karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo** arba **širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ar lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).

- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų): Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų): Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kaposi sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kaposi sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę dozės skaičiuoklio užtaisą iš šaldytuvo palaukite maždaug 15–30 min., kol dozės skaičiuoklio užtaise esantis Enbrel tirpalas sušils iki kambario temperatūros. Kitokiu būdu nešildykite. Po to tuoj pat suleiskite.

Dozės skaičiuoklio užtaisus galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) vieną iki 4 savaičių laikotarpį; paskui vaisto negalima dėti į šaldytuvą dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvarotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti Enbrel dozės skaičiuoklio išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo).

Apžiūrėkite dozės skaičiuoklio užtaise esantį tirpalą per kontrolinį langelį. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename dozės skaičiuoklio užtaise yra 0,5 ml tirpalo, kuriame yra 25 mg etanercepto.

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enbrel injekcinis tirpalas tiekiamas paruoštame vartoti dozės skaičiuoklio užtaise. Dozės skaičiuoklio užtaisai skirti naudoti su prietaisu SMARTCLIC. Šis prietaisas tiekiamas atskirai. Tirpalas yra skaidrus arba opalinis, blyškiai geltonas arba blyškiai rudas.

Enbrel 25 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Dėžutėse yra 4, 8 arba 24 dozės skaičiuoklio užtaisai su 8, 16 arba 48 alkoholiu suvilgytais tamponais. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcijos

Enbrel

(etanerceptas)

25 mg / 0,5 ml

Leisti tik po oda

Svarbi informacija

- Išsaugokite šias vartojimo instrukcijas, kuriose nuosekliai nurodyta, kaip paruošti ir suleisti injekciją.
- Enbrel vartokite, tik kai perskaitysite ir įsitikinsite, kad supratote, vartojimo instrukcijas.
- Enbrel vartokite, tik jeigu Jus to išmokė sveikatos priežiūros darbuotojas.
- Dozės skaičiuoklio užtaise yra viena Enbrel dozė; šį užtaisą galite naudoti tik su savo prietaisu SMARTCLIC.
- Dozės skaičiuoklio užtaisas toliau vadinamas užtaisu, o prietaisas SMARTCLIC – prietaisu.
- Jeigu naudojate prietaisą pirmą kartą, atlikite jo parametrų sąranką pagal atskirą naudotojo vadovą. Kol nenustatysite parametrų, prietaiso naudoti negalėsite.
- **Nemėginkite** naudoti savo užtaisų su kitais prietaisais.
- **Nesidalinkite** savo užtaisais arba prietaisu su kitais žmonėmis.
- **Nekratykite** užtaisų arba prietaiso, kai jame įstatytas užtaisas.
- **Nenaudokite** užtaiso kartotinai, jeigu buvo nuimtas adatos dangtelis.
- Saugokite užtaisus ir prietaisą nuo išsipylusių skysčių. Jokiu būdu neskalaukite užtaisų ir prietaiso vandeniu.
- Vadovaukitės papildomu prietaiso naudotojo vadovu, kuriame nurodyta, kaip atverti meniu, naudoti mokomąjį užtaisą, naudotis išplėstinėmis funkcijomis ir šalinti sutrikimus pagal klaidos pranešimus.

Laikymas

- Užtaisus laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje. **Neužšaldykite** užtaisų. **Nelaikykite** užtaisų, įstatytų į prietaisą.
- Iki naudojimo laikykite užtaisus gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo tiesioginės saulės šviesos.
- Užtaisus galite laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C ne ilgiau kaip 4 savaites. **Nedėkite** užtaisų į šaldytuvą, jeigu jie buvo sušilę iki kambario temperatūros.
- Laikykite savo užtaisus ir prietaisą vaikams ir paaugliams nepasiekiamoje vietoje.
- Kaip laikyti ir valyti prietaisą, žr. jo naudotojo vadove.

Reikiamos priemonės

- **Pasiruoškite** ir ant švaraus, lygaus paviršiaus pasidėkite šias priemones:
 - o Enbrel dėžutę, kurioje yra užtaisai;
 - o savo prietaisą SMARTCLIC;
 - o alkoholiu suvilgytų tamponų;
 - o švarių vatos gumulėlių arba marlės servetėlių (pakuotėje nėra);
 - o tinkamą talpyklę aštrioms atliekoms (pakuotėje nėra).
- **Nenaudokite**, jeigu dėžutė buvo nukritusi arba pažeista.
Pastaba. Jeigu neturite visų reikiamų priemonių, kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją.

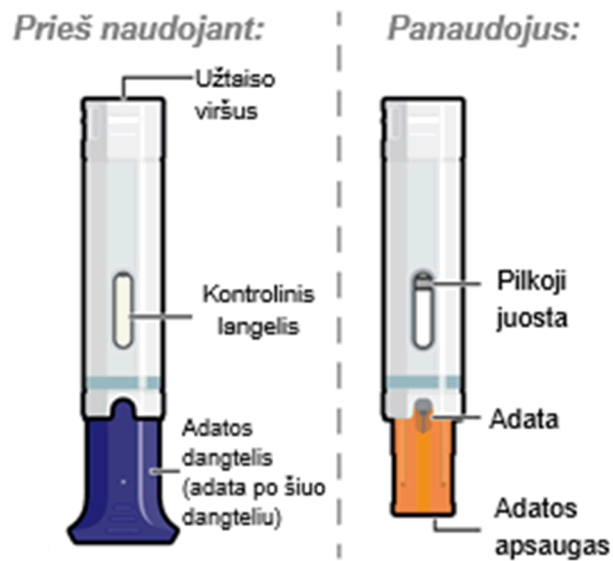
Jūsų prietaisas

Daugiau informacijos žr. naudotojo vadove.

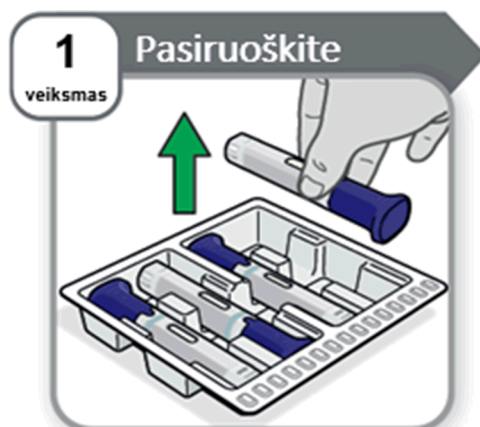
Prietaiso viršus



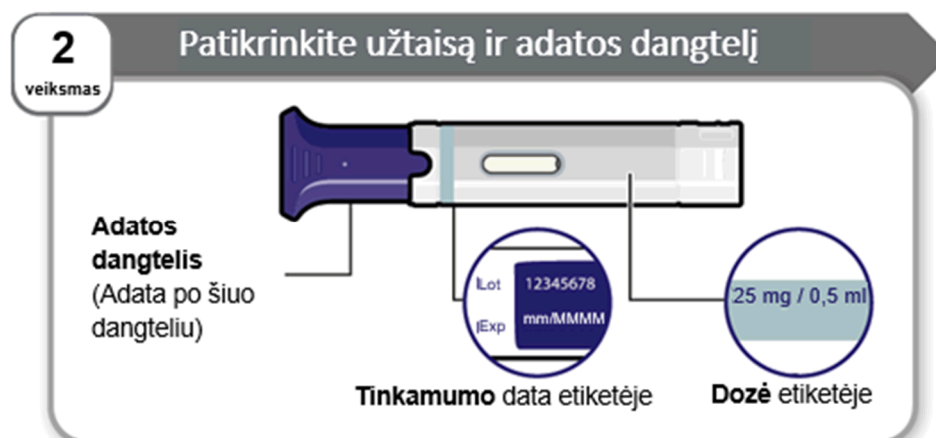
Jūsų užtaisas



Paruošiamieji veiksmai



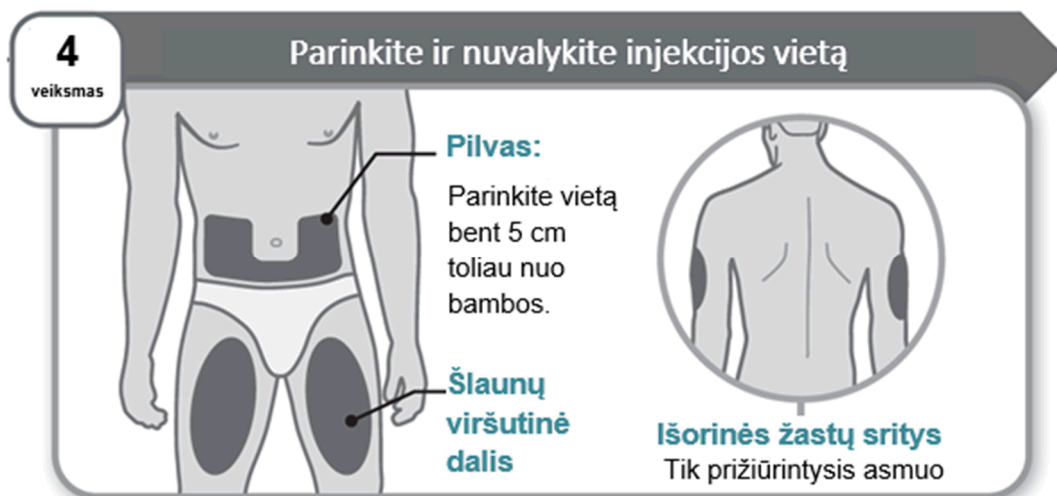
- **Išimkite** 1 užtaisą iš dėžutės viduje esančio padėkliuko.
- **Įdėkite** dėžutę ir padėkliuką su nepanaudotais užtaisais atgal į šaldytuvą.
- **Nusiplaukite** ir nusausinkite rankas.
- Kad injekcija būtų malonesnė, prieš leisdami vaistą palaikykite užtaisą kambario temperatūroje maždaug **15–30 minučių** vietoje, apsaugotoje nuo tiesioginės saulės šviesos. **Nemėginkite** sušildyti užtaiso kitais būdais.



- **Patikrinkite** tinkamumo laiką ir vaisto dozę, atspausdintas etiketėje. **Nenaudokite**, jeigu baigėsi tinkamumo laikas arba nurodyta ne Jums skirta vaisto dozė.
- **Patikrinkite** užtaisą. **Nenaudokite jo**, jeigu:
 - o jis buvo nukritęs, net jeigu nematote pažeidimų;
 - o jis pažeistas;
 - o atsipalaidavęs adatos dangtelis;
 - o jis buvo užšaldytas arba paveiktas karščio;
 - o jis laikytas kambario temperatūroje ilgiau kaip 4 savaites;
 - o jis įdėtas atgal į šaldytuvą, kai buvo sušilęs iki kambario temperatūros.
- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nebus nurodyta tai padaryti.



- **Apžiūrėkite** vaistą per kontrolinį langelį: tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių (tai normalu).
- **Nevartokite** vaisto, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei yra kitokių dalelių, nei nurodyta anksčiau.
- **Nekratykite** užtaiso.
Pastaba. Jeigu kiltų klausimų dėl šio vaisto, kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją.



- **Visada pasirinkite** sritį pilve, viršutinėje šlaunų dalyje arba išorinėje žastų srityje (tik jeigu vaistą leidžia prižiūrintysis asmuo).
- **Pasirinkite** injekcijos vietą ne mažiau kaip 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos ir ne mažiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos.
- **Neleiskite** vaisto į kaulėtas sritis arba vietas, kuriose oda pažeista, su kraujosruvomis, paraudusi, skausminga (jautri) arba sukietėjusi. Venkite leisti vaistą į sritis, kuriose yra randų arba strijų.
- **Neleiskite** vaisto per drabužius.
Pastaba. Jeigu sergate psoriaze, **neleiskite** tiesiai į iškilias, sustorėjusias, paraudusias arba pleiskanojančias odos vietas bei pažaidas ant odos.
- **Nuvalykite** injekcijos vietą tikiama alkoholiu suvilgytu tamponu ir **palaukite, kol nudžius.**




- **Nuvalykite** prietaiso adatos išėjos sritį atskiru tiekiamu alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Prieš leisdami vaistą **palaukite**, kol adatos išėjos sritis nudžius.

Injekcijos leidimo veiksmai



- Tvirtai, nesukdami **įstumkite** užtaisą **tiesiai** per užtaiso dureles iki galo, kol negalėsite daugiau stumti. Tinkamai įstačius užtaisą, prietaisas įsijungs.
- **Patikrinkite**, ar ekrane rodoma 25 mg ir nesibaigęs tinkamumo laikas.
Pastaba. Prietaisas išsijungia, jeigu jis nenaudojamas 90 sekundžių. Jeigu norite vėl įjungti prietaisą, paspauskite ir palaikykite injekcijos mygtuką.



- **Nuimkite** adatos dangtelį, stipriai traukdami žemyn.
 - **Išmeskite** adatos dangtelį į tinkamą aštrių atliekų talpyklę.
 - **Suleiskite** vaistą kuo greičiau po adatos dangtelio nuėmimo.
 - **Nedenkite** adatos dangtelio, jeigu jis jau buvo nuimtas.
- Atsargiai! Nekiškite** pirštų į prietaisą, kai nuimtas adatos dangtelis, kad neįsidurtumėte adata.
- Pastaba.** Jeigu norite atšaukti injekciją ir išstumti užtaisą, paspauskite ir 1 sekundę palaikykite nuspaudę atšaukimo / išstūmimo mygtuką .



- **Uždėkite** prietaisą ant odos taip, kad **mėlynoji rodyklė** būtų nukreipta 90 laipsniu kampu į injekcijos vietą.
 - **Įsitikinkite**, kad galite matyti prietaiso ekraną.
 - **Nesugnybkite** odos aplinkui injekcijos vietą.
- Atsargiai!** Jeigu prietaisas su įstatytu užtaisu nukrito, išstumkite ir išmeskite užtaisą. Žiūrėkite trikčių šalinimo puslapį prietaiso naudotojo vadove.



- **Paspauskite ir laikykite** injekcijos mygtuką, kai tai bus nurodyta ekrane.
Pastaba. Pradėjus leisti injekciją, injekcijos mygtuką galite atleisti.



- **Laikykite** prietaisą prispaudę prie odos ir palaukite, kol bus suleistas vaistas.
- **Stebėkite** prietaiso ekraną.
- **Nejudinkite**, nelenkite arba nenuimkite prietaiso nuo odos, kol tai nebus nurodyta ekrane.
Pastaba. Jeigu patraukėte prietaisą prieš ekrane pateikiant tokį nurodymą, **nedėkite** jo vėl prie odos ir nesuleiskite kitos dozės. Kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją patarimo.



- **Pakelkite ir laikykite** prietaisą nuo odos. Prietaiso ekrane bus parodyta, kada injekcija baigta.
- **Palaukite.** Užtaisas bus iš dalies išstumtas iš prietaiso apačios. Tai gali užtrukti iki 10 sekundžių. Tuo metu **neuždenkite** prietaiso apačios. **Nekiškite** pirštų į prietaiso vidų, nes šiuo metu adata atidengta.
- Pastebėję kraujo dėmę, prispauskite prie injekcijos vietos vatos gumulėlį arba marlę, kol nustos kraujuoti. **Netrinkite.**



- Kai prietaisas iš dalies išstums užtaisą, **išimkite** jį visiškai traukdami tiesiai.
- **Patikrinkite**, ar užtaise nebeliko vaisto – ar kontroliniame langelyje matosi pilkoji juostelė. Jeigu ne, gali būti, kad susileidote ne visą dozę. Kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją patarimo.
- **Nenaudokite** užtaiso pakartotinai ir nestatykite jo atgal į prietaisą.
- Iškart **išmeskite** panaudotą užtaisą į tinkamą aštrių atliekų talpyklę laikydamiesi vietinių sveikatos ir saugumo įstatymų, kaip nurodė sveikatos priežiūros darbuotojas arba vaistininkas.

--Vartojimo instrukcijų pabaiga--

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise etanerceptas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Enbrel ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

Informacija šiame lapelyje teikiama suskirstyta į šiuos 6 skyrius:

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel
3. Kaip vartoti Enbrel
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enbrel
6. Pakuotės turinys ir kita informacija (žr. vartojimo instrukcijas)

1. Kas yra Enbrel ir kam jis vartojamas

Enbrel yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Enbrel slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiems žmonėms (vyresniems negu 18 metų) Enbrel galima vartoti vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui, psoriaziniam artritui, sunkiam ašiniam spondiloartritui**, įskaitant **ankilozinį spondilitą**, ir vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** gydyti, tačiau tik tokiu atveju, jeigu kiti plačiai vartojami preparatai yra nepakankamai veiksmingi arba netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti Enbrel paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien Enbrel. Tiek gydant vien Enbrel, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas, gerėti geba atlikti normalią kasdieninę veiklą.

Psoriazininiu artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams Enbrel gali pagerinti gebą atlikti normalią kasdieninę veiklą. Pacientams su keliais dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais (pvz., rankų, riešų ir pėdų) Enbrel gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Enbrel taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų;

- psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko;
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Enbrel

Enbrel vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra alergija etanerceptui arba bet kuriai pagalbinei Enbrel medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jei Jums ar vaikui prasidėjo sunki kraujo infekcija, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jums ar vaikui yra kokia nors infekcija. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Enbrel.

- **Alerginės reakcijos:** Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Enbrel vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jei Jums ar vaikui bus atliekama kokia nors didelė operacija arba Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija, gydytojas gali stebėti gydymo Enbrel eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojo infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos / stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami praneškite gydytojui. Jums arba vaikui nustojus vartoti Enbrel, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Enbrel vartojusiems pacientams pasireiškusias tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdami gydymą Enbrel Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- **Hepatitis B:** jei Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, pasakykite tai gydytojui. Prieš pradėdami Jūsų ar vaiko gydymą Enbrel, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Enbrel pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitas B. Jei taip atsitiks, nutraukite Enbrel vartojimą.
- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą Enbrel, nes infekcija gali pasunkėti.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių sutrikimų požymių ar simptomų, pavyzdžiui, pastovus karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokiais simptomais gali pasireikšti gyvybei pavojingas kraujo sutrikimas, dėl kurio gali tekti nutraukti Enbrel vartojimą.

- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas Enbrel tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums arba vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas, apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju Enbrel reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdami gydymą Enbrel pasakykite apie tai gydytojui. Sunkių reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus. Enbrel vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems Enbrel arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip Enbrel, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigėsi mirtimi. Kai kuriems Enbrel vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba Jūsų globojamam vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydymiesi Enbrel galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar tinka apsauginis vėjaraupių gydymas.
- **Lateksas:** adatos dangtelis pagamintas iš latekso (sausos natūralios gumos). Prieš pradėdami vartoti Enbrel pasitarkite su gydytoju, jeigu adatos dangtelį lies arba Enbrel bus gydomi žmonės, kuriems nustatytas arba gali būti padidėjęs jautrumas (alergija) lateksui.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** Enbrel negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** Enbrel nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar Enbrel vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

Skiepijimas. Jeigu įmanoma, prieš pradėdami vartoti Enbrel, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomielių vakcinos, gydantis Enbrel vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepijant vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Enbrel paprastai negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartikuliariniu jaunatviniu (juveniliniu) idiopatininiu artritu arba išplitusiu oligoartritu, arba jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriazinu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Enbrel

Jeigu Jūs arba vaikas vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., anakinros, abatacepto arba sulfasalazino), įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums arba vaikui negalima vartoti Enbrel kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Enbrel galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Enbrel, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios nevartojo etanercepto ar panašių vaistų (TNF antagonistų), tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nebuvo nustatyta. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo Enbrel. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Enbrel metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Enbrel.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Enbrel gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia.

Enbrel sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Enbrel

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Enbrel veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tiekiami 25 mg ir 50 mg stiprumo dozės skaičiuoklio užtaisai.

Dozė suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems)

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Visgi gydytojas gali nurodyti leisti Enbrel kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaitių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Enbrel ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaitių Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti tolimesnį vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Tinkama dozė ir vartojimo dažnumas vaikui ar paaugliui priklauso nuo kūno svorio ir ligos. Gydytojas nustatys vaikui tinkamą dozę ir paskirs atitinkamo stiprumo Enbrel (10 mg, 25 mg arba 50 mg).

Poliartritui ar išplitusiam oligoartritui gydyti pacientams nuo 2 metų amžiaus arba su entezitu susijusiam artritui ar psoriaziniam artritui gydyti pacientams nuo 12 metų amžiaus įprastinė dozė yra 0,4 mg Enbrel vienam kilogramui kūno svorio (ne daugiau kaip 25 mg), skiriama du kartus per savaitę, arba 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno svorio (ne daugiau kaip 50 mg), skiriama vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems pacientams nuo 6 metų amžiaus įprastinė dozė yra 0,8 mg Enbrel vienam kilogramui kūno svorio (ne daugiau kaip 50 mg), skiriama vieną kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Enbrel nedaro jokio poveikio vaiko būklei, gydytojas gali liepti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Gydytojas pateiks išsamius nurodymus, kaip paruošti ir išmatuoti reikiamą dozę.

Vartojimo metodas ir būdas

Enbrel leidžiamas po oda (injekcija po oda).

Enbrel galima vartoti su maistu ar gėrimais arba atskirai.

Išsamią instrukciją, kaip suleisti Enbrel, žr. „Vartojimo instrukcijos“. Enbrel tirpalą maišyti su kokiais nors kitais vaistais draudžiama.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Enbrel reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Enbrel dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę vaisto dozę negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę, ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, kad ir tuščią.

Pamiršus suleisti Enbrel

Jei dozę pavartoti pamiršote įprastu laiku, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Toliau vaistą leiskite įprastinėmis dienomis. Jeigu jo pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Enbrel

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Enbrel toliau vartoti negalima. Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Retai būna sunkių alerginių reakcijų. Bet kuris aukščiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją Enbrel, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurią toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, didelis karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šalčio krėtimu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti kojų ar rankų silpnumas
- **Širdies nepakankamumo** arba **širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ar lūpų atspalvis
- **Vėžio požymiai.** Vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir lokalizacijos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis)
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šiltumas arba niežulys

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kartais gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo Enbrel šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), vaisto suleidimo vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, išbėrimas, niežulys, antikūnai normaliam audiniui (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai); pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio netekimas arba kraujo atsiradimas išmatose (žarnyno problemų požymiai).

- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų): Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokščiantį dusulį), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedažnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedažnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų): Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kaposi sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kaposi sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos bėrimu).

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enbrel

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Dozės skaičiuoklio užtaisus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę dozės skaičiuoklio užtaisą iš šaldytuvo palaukite maždaug 15–30 min., kol dozės skaičiuoklio užtaise esantis Enbrel tirpalas sušils iki kambario temperatūros. Kitokiu būdu nešildykite. Po to tuoj pat suleiskite.

Dozės skaičiuoklio užtaisus galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) vieną iki 4 savaičių laikotarpį; paskui vaisto negalima dėti į šaldytuvą dar kartą. Po keturių savaičių iš šaldytuvo išimtą nesuvaratotą Enbrel reikia sunaikinti. Rekomenduojama užrašyti Enbrel dozės skaičiuoklio išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Enbrel reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo).

Apžiūrėkite dozės skaičiuoklio užtaise esantį tirpalą per kontrolinį langelį. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis ar blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Enbrel. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enbrel sudėtis

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Veiklioji Enbrel medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename dozės skaičiuoklio užtaise yra 1,0 ml tirpalo, kuriame yra 50 mg etanercepto.

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio chloridas, L-arginino hidrochloridas, natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas ir injekcinis vanduo.

Enbrel išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enbrel injekcinis tirpalas tiekiamas paruoštame vartoti dozės skaičiuoklio užtaise. Dozės skaičiuoklio užtaisai skirti naudoti su prietaisu SMARTCLIC. Šis prietaisas tiekiamas atskirai. Tirpalas yra skaidrus arba opalinis, blyškiai geltonas arba blyškiai rudas.

Enbrel 50 mg injekcinis tirpalas dozės skaičiuoklio užtaise

Dėžutėse yra 2, 4 arba 12 dozės skaičiuoklio užtaisų su 4, 8 arba 24 alkoholiu suvilgytais tamponais. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, *Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti*, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcijos

Enbrel

(etanerceptas)

50 mg / 1 ml

Leisti tik po oda

Svarbi informacija

- Išsaugokite šias vartojimo instrukcijas, kuriose nuosekliai nurodyta, kaip paruošti ir suleisti injekciją.
- Enbrel vartokite, tik kai perskaitysite ir įsitikinsite, kad supratote, vartojimo instrukcijas.
- Enbrel vartokite, tik jeigu Jus to išmokė sveikatos priežiūros darbuotojas.
- Dozės skaičiuoklio užtaise yra viena Enbrel dozė; šį užtaisą galite naudoti tik su savo prietaisu SMARTCLIC.
- Dozės skaičiuoklio užtaisas toliau vadinamas užtaisu, o prietaisas SMARTCLIC – prietaisu.
- Jeigu naudojate prietaisą pirmą kartą, atlikite jo parametrų sąranką pagal atskirą naudotojo vadovą. Kol nenustatysite parametrų, prietaiso naudoti negalėsite.
- **Nemėginkite** naudoti savo užtaisų su kitais prietaisais.
- **Nesidalinkite** savo užtaisais arba prietaisu su kitais žmonėmis.
- **Nekratykite** užtaisų arba prietaiso, kai jame įstatytas užtaisas.
- **Nenaudokite** užtaiso kartotinai, jeigu buvo nuimtas adatos dangtelis.
- Saugokite užtaisus ir prietaisą nuo išsipylusių skysčių. Jokiu būdu neskalaukite užtaisų ir prietaiso vandeniu.
- Vadovaukitės papildomu prietaiso naudotojo vadovu, kuriame nurodyta, kaip atverti meniu, naudoti mokomąjį užtaisą, naudotis išplėstinėmis funkcijomis ir šalinti sutrikimus pagal klaidos pranešimus.

Laikymas

- Užtaisus laikykite šaldytuve, nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje. **Neužšaldykite** užtaisų. **Nelaikykite** užtaisų, įstatytų į prietaisą.
- Iki naudojimo laikykite užtaisus gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo tiesioginės saulės šviesos.
- Užtaisus galite laikyti kambario temperatūroje iki 25 °C ne ilgiau kaip 4 savaites. **Nedėkite** užtaisų į šaldytuvą, jeigu jie buvo sušilę iki kambario temperatūros.
- Laikykite savo užtaisus ir prietaisą vaikams ir paaugliams nepasiekiamoje vietoje.
- Kaip laikyti ir valyti prietaisą, žr. jo naudotojo vadove.

Reikiamos priemonės

- **Pasiruoškite** ir ant švaraus, lygaus paviršiaus pasidėkite šias priemones:
 - o Enbrel dėžutę, kurioje yra užtaisai;
 - o savo prietaisą SMARTCLIC;
 - o alkoholiu suvilgytų tamponų;
 - o švarių vatos gumulėlių arba marlės servetėlių (pakuotėje nėra);
 - o tinkamą talpyklę aštrioms atliekoms (pakuotėje nėra).
- **Nenaudokite**, jeigu dėžutė buvo nukritusi arba pažeista.
Pastaba. Jeigu neturite visų reikiamų priemonių, kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją.

Jūsų prietaisas

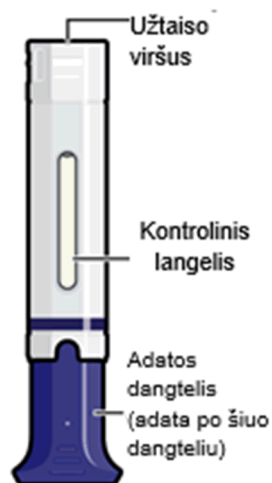
Daugiau informacijos žr. naudotojo vadove.

Prietaiso viršus

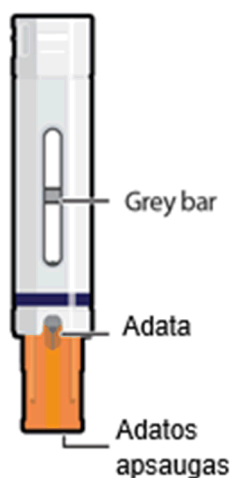


Jūsų užtaisas

Prieš naudojant:



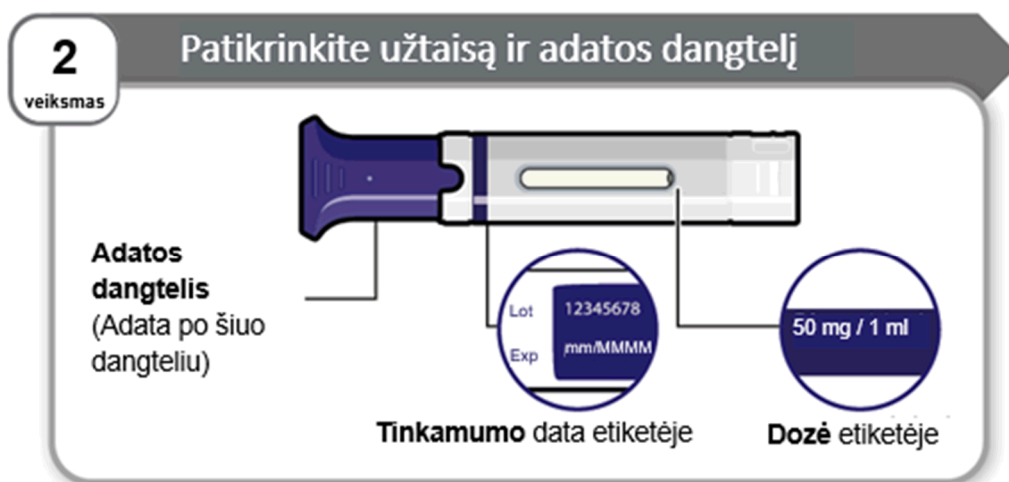
Panaudojus:



Paruošiamieji veiksmai



- **Išimkite** 1 užtaisą iš dėžutės viduje esančio padėkliuko.
- **Įdėkite** dėžutę ir padėkliuką su nepanaudotais užtaisais atgal į šaldytuvą.
- **Nusiplaukite** ir nusauskite rankas.
- Kad injekcija būtų malonesnė, prieš leisdami vaistą palaikykite užtaisą kambario temperatūroje maždaug **15–30 minučių** vietoje, apsaugotoje nuo tiesioginės saulės šviesos. **Nemėginkite** sušildyti užtaiso kitais būdais.



- **Patikrinkite** tinkamumo laiką ir vaisto dozę, atspausdintas etiketėje. **Nenaudokite**, jeigu baigėsi tinkamumo laikas arba nurodyta ne Jums skirta vaisto dozė.
- **Patikrinkite** užtaisą. **Nenaudokite jo**, jeigu:
 - o jis buvo nukritęs, net jeigu nematote pažeidimų;
 - o jis pažeistas;
 - o atsipalaidavęs adatos dangtelis;
 - o jis buvo užšaldytas arba paveiktas karščio;
 - o jis laikytas kambario temperatūroje ilgiau kaip 4 savaites;
 - o jis įdėtas atgal į šaldytuvą, kai buvo sušilęs iki kambario temperatūros.
- **Nenuimkite** adatos dangtelio, kol nebus nurodyta tai padaryti.



- **Apžiūrėkite** vaistą per kontrolinį langelį: tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalinis, bespalvis arba blyškiai gelsvas, arba blyškiai rusvas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų ar baltų baltymo dalelių (tai normalu).
 - **Nevartokite** vaisto, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei yra kitokių dalelių, nei nurodyta anksčiau.
 - **Nekratykite** užtaiso.
- Pastaba.** Jeigu kiltų klausimų dėl šio vaisto, kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją.



- **Visada pasirinkite** sritį pilve, viršutinėje šlaunų dalyje arba išorinėje žastų srityje (tik jeigu vaistą leidžia prižiūrintysis asmuo).
 - **Pasirinkite** injekcijos vietą ne mažiau kaip 3 cm atstumu nuo paskutinės injekcijos vietos ir ne mažiau kaip 5 cm atstumu nuo bambos.
 - **Neleiskite** vaisto į kaulėtas sritis arba vietas, kuriose oda pažeista, su kraujosruvomis, paraudusi, skausminga (jautri) arba sukietėjusi. Venkite leisti vaistą į sritis, kuriose yra randų arba strijų.
 - **Neleiskite** vaisto per drabužius.
- Pastaba.** Jeigu sergate psoriaze, **neleiskite** tiesiai į iškilias, sustorėjusias, paraudusias arba pleiskanojančias odos vietas bei pažaidas ant odos.
- **Nuvalykite** injekcijos vietą tiekiamu alkoholiu suvilgytu tamponu ir **palaukite, kol nudžius.**



- **Nuvalykite** prietaiso adatos išėjos sritį atskiru tiekiamu alkoholiu suvilgytu tamponu.
- Prieš leisdami vaistą **palaukite**, kol adatos išėjos sritis nudžius.

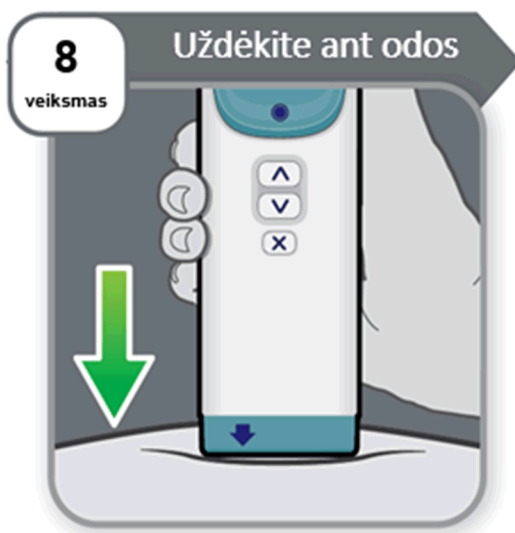
Injekcijos leidimo veiksmai



- Tvirtai, nesukdami **įstumkite** užtaisą **tiesiai** per užtaiso dureles iki galo, kol negalėsite daugiau stumti. Tinkamai įstačius užtaisą, prietaisas įsijungs.
- **Patikrinkite**, ar ekrane rodoma 50 mg ir nesibaigęs tinkamumo laikas.
Pastaba. Prietaisas išsijungia, jeigu jis nenaudojamas 90 sekundžių. Jeigu norite vėl įjungti prietaisą, paspauskite ir palaikykite injekcijos mygtuką.



- **Nuimkite** adatos dangtelį, stipriai traukdami žemyn.
- **Išmeskite** adatos dangtelį į tinkamą aštrių atliekų talpyklę.
- **Suleiskite** vaistą kuo greičio po adatos dangtelio nuėmimo.
- **Nedenkite** adatos dangtelio, jeigu jis jau buvo nuimtas.
Atsargiai! Nekiškite pirštų į prietaisą, kai nuimtas adatos dangtelis, kad neįsidurtumėte adata.
Pastaba. Jeigu norite atšaukti injekciją ir išstumti užtaisą, paspauskite ir 1 sekundę palaikykite nuspaukę atšaukimo / išstūmimo mygtuką (X).



- **Uždėkite** prietaisą ant odos taip, kad **mėlynoji rodyklė** būtų nukreipta 90 laipsniu kampu į injekcijos vietą.
- **Įsitikinkite**, kad galite matyti prietaiso ekraną.
- **Nesugnybkite** odos aplinkui injekcijos vietą.
Atsargiai! Jeigu prietaisas su įstatytu užtaisu nukrito, išstumkite ir išmeskite užtaisą. Žiūrėkite trikčių šalinimo puslapį prietaiso naudotojo vadove.



- **Paspauskite ir laikykite** injekcijos mygtuką, kai tai bus nurodyta ekrane.
Pastaba. Pradėjus leisti injekciją, injekcijos mygtuką galite atleisti.



- **Laikykite** prietaisą prispaudę prie odos ir palaukite, kol bus suleistas vaistas.
- **Stebėkite** prietaiso ekraną.
- **Nejudinkite**, nelenkite arba nenuimkite prietaiso nuo odos, kol tai nebus nurodyta ekrane.
Pastaba. Jeigu patraukėte prietaisą prieš ekrane pateikiant tokį nurodymą, **nedėkite** jo vėl prie odos ir nesuleiskite kitos dozės. Kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją patarimo.



- **Pakelkite ir laikykite** prietaisą nuo odos. Prietaiso ekrane bus parodyta, kada injekcija baigta.
- **Palaukite.** Užtaisas bus iš dalies išstumtas iš prietaiso apačios. Tai gali užtrukti iki 10 sekundžių.
Tuo metu **neuždenkite** prietaiso apačios.
Nekiškite pirštų į prietaiso vidų, nes šiuo metu adata atidengta.
- Pastebėję kraujo dėmę, prispauskite prie injekcijos vietos vatos gumulėlį arba marlę, kol nustos kraujuoti. **Netrinkite.**



- Kai prietaisas iš dalies išstums užtaisą, **išimkite** jį visiškai traukdami tiesiai.
- **Patikrinkite**, ar užtaise nebeliko vaisto – ar kontroliniame langelyje matosi pilkoji juostelė. Jeigu ne, gali būti, kad susileidote ne visą dozę. Kreipkitės į sveikatos priežiūros darbuotoją patarimo.
- **Nenaudokite** užtaiso pakartotinai ir nestatykite jo atgal į prietaisą.
- Iškart **išmeskite** panaudotą užtaisą į tinkamą aštrių atliekų talpyklę laikydamiesi vietinių sveikatos ir saugumo įstatymų, kaip nurodė sveikatos priežiūros darbuotojas arba vaistininkas.

--Vartojimo instrukcijų pabaiga--