

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Enbrel kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

Enbrel var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

Enbrel ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka Enbrel viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartrīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka Enbrel uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartrikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Enbrel terapija jāsaņem un jāpārtrauc speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Enbrel, jāizsniedz Pacienta informācijas kartīte.

Pieejami šādi Enbrel stiprumi: 10 mg, 25 mg un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar Enbrel ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar Enbrel, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Enbrel drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota Enbrel terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Enbrel ievada subkutānas injekcijas veidā. Enbrel pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāizšķīdina 1 ml šķīdinātāja (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā Enbrel flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Sīkāka informācija par nejaūšu lietošanu vai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Enbrel terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, jāveic pirms Enbrel terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Enbrel terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportunistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot viensūņņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportunistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportunistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Enbrel terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc. Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Enbrel lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Enbrel terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Enbrel terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta informācijas kartītē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Enbrel terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Enbrel terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē Enbrel terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Enbrel terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā Enbrel. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Enbrel lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Enbrel pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie, pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma Enbrel. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē Enbrel jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga Enbrel un anakinra lietošana, salīdzinot ar Enbrel lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Enbrel un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un Enbrel, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojo Enbrel, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Enbrel terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar Enbrel, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Enbrel terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), to skaitā ar Enbrel, pēcreģistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā Enbrel, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma Enbrel, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Enbrel terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Enbrel, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma Enbrel, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri Enbrel nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Enbrel terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrāzijas, Enbrel terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Enbrel terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums),

nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrāzijas apstiprinās, Enbrel terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar Enbrel ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineiopātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineiopātiju, demielinizējošu polineiopātiju un multifokālo motoro neiopātiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu Enbrel terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot Enbrel pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot Enbrel un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un Enbrel un metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja Enbrel vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Enbrel un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Enbrel lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojo Enbrel pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Enbrel, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par Enbrel lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar Enbrel ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar Enbrel vai placebo, Enbrel nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar Enbrel ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad Enbrel nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot Enbrel pacientiem, kuriem ir vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, netika pierādīta Enbrel efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar Enbrel ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Enbrel nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc Enbrel lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējoša spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma Enbrel, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskiem pacientiem pirms Enbrel terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Enbrel un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar Enbrel vai anakinra monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Enbrel un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un Enbrel lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja Enbrel, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras lietoja Enbrel vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot Enbrel kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Enbrel terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497), netika novērots paaugstināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio* – OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja paaugstinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar Enbrel. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Enbrel devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdaiņim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa-zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdaiņim. Tādēļ dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdaiņim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enbrel neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekciju vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alergiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām Enbrel blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem Enbrel. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem Enbrel lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi Enbrel lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti $< 1/10\ 000$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, vienšūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)*		B hepatīta reaktivācija, listerioze
Ļaundabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikozes		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija, neutropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiskā anēmija*	Hematoīdā anēmija, histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)*

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafīlaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpēs			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija, demielinizējoša polineiopātija un multifokāla motora neiopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas	Toksiskā epidermas nekrolīze	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)*	Drudzis				

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar Enbrel, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar Enbrel un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar Enbrel ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankilozejošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar Enbrel. Grupā no 2711 perēklveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozejošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar Enbrel, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā Enbrel terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēkļveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar Enbrel ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja Enbrel laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefrītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu Enbrel monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī Enbrel kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka Enbrel un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekciju rādītāja atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēkļveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar Enbrel ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Enbrel lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enbrel terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etenercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma Enbrel, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09 %. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc reģistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija Enbrel grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardiolipīna antivielas, bija līdzīgs gan Enbrel, gan placebo grupā. Enbrel ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (satopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma Enbrel un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Enbrel monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $< 1000/\text{mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (satopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (satopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (satopamības biežums: retāk).

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediātriskajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēdoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot Enbrel, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešu ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar Enbrel pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja Enbrel, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediātriskiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens patients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg Enbrel divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Enbrel antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF-α) inhibitori, ATKĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem

dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriskā receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, diviem neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījumiem pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg Enbrel vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology – ACR*) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: Enbrel 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: Enbrel 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ Enbrel, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

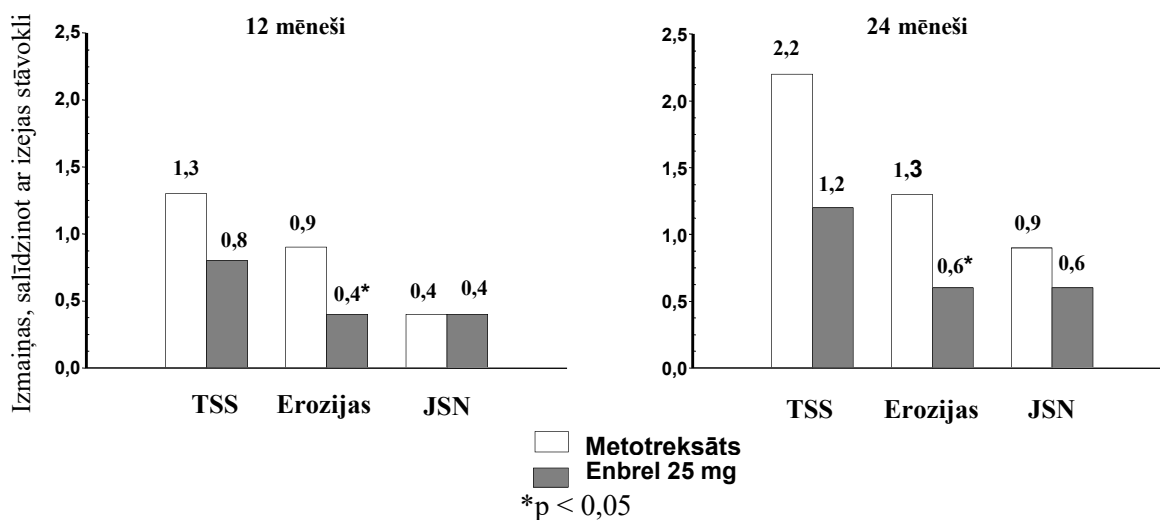
Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma Enbrel, sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja Enbrel, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Enbrel terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire- HAQ*), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

Pēc Enbrel lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas Enbrel lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma Enbrel bez pārtraukuma.

Enbrel efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg Enbrel devu ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg Enbrel, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg Enbrel deva ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskus izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. Enbrel 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. Enbrel 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg Enbrel. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar Enbrel monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta Enbrel un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās Enbrel un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakcijas un *DAS* un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan

52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs	Metotreksāts (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksāts (n=231)
ACR atbildes reakcija^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Punktu skaits izejas stāvoklī ^b	5,5	5,7	5,5
Punktu skaits 52. nedēļā ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Izejas stāvoklī	1,7	1,7	1,8
52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

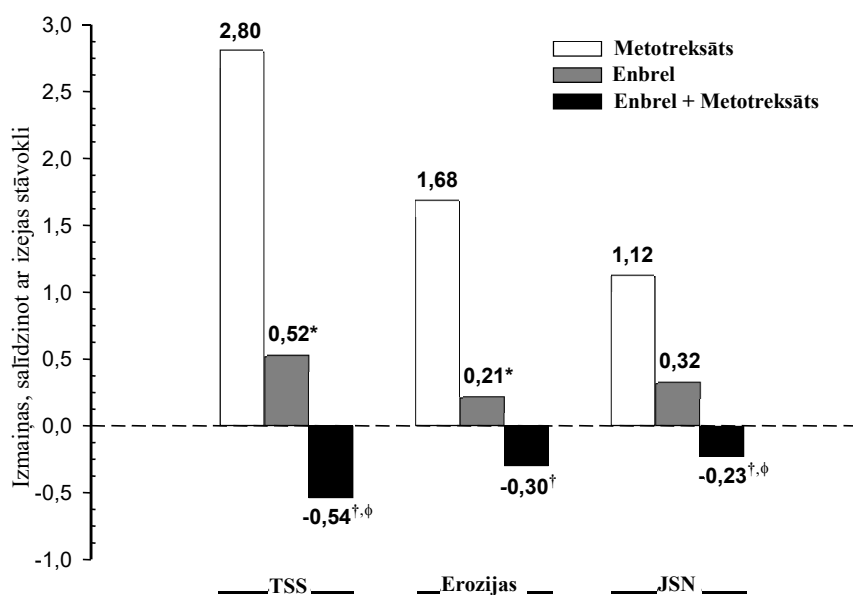
b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score – DAS*) dotas vidējās vērtības.

c: Remisija ir definēta kā *DAS* <1,6

Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un
ϕ = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka Enbrel grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafikā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel ar metotreksātu,

[†] = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un

^φ = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas Enbrel monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks Enbrel un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā. Abu Enbrel dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Enbrel efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal- DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas

reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*- PsARC) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 104	Enbrela n = 101
ACR 20		
3. mēnesis	15	59 ^b
6. mēnesis	13	50 ^b
ACR 50		
3. mēnesis	4	38 ^b
6. mēnesis	4	37 ^b
ACR 70		
3. mēnesis	0	11 ^b
6. mēnesis	1	9 ^c
PsARC		
3. mēnesis	31	72 ^b
6. mēnesis	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutāni divas reizes nedēļā

b: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma Enbrel, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Enbrel bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, darbnespējas indekss visos laika punktos bija būtiski labāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks Enbrel grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 73% un 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

Laiks	Placebo (n = 104)	Etanercepts (n = 101)
12. mēnesis	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SK = standarta kļūda.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par Enbrel efektivitāti pacientiem ar ankilozējošam spondilītam līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pētīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par dozēšanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

Enbrel efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīti 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar Enbrel. Lielākajā no šiem pētījumiem ($n=277$) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos netika iekļauti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozī. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (*ASAS 20*), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)* kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, *BASFI* un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc *ASAS 20*, *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā		
	Pacientu procentuālais īpatsvars	
Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija	Placebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nedēļas	7	24
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		

Starp ankilozējošā spondilīta pacientiem, kas saņēma Enbrel, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

Enbrel efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg Enbrel vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvoklī un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula KMR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanos ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā	Placebo N=106 līdz 109*	Enbrel N=103 līdz 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS daļējā remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ un c: $< 0,05$, attiecīgi starp Enbrel un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada — SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma Enbrel. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 Enbrel pacientu grupā ($n=95$), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā ($n=105$) ($p < 0,001$). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR visiem Enbrel lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL ($n=153$) un 1,4 mugurkaulam ($n=154$).

Enbrel terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumu, tajā skaitā Bāta ankilozejošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma Enbrel, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

2. pētījums

Šajā daudzcentru atklātajā 4. fāzes 3 periodu pētījumā tika novērtēta Enbrel terapijas atcelšana un atkārtota atsākšana pacientiem ar aktīvu nr-AxSpa, kuri pēc 24 nedēļu terapijas bija sasnieguši pietiekamu atbildes reakciju (neaktīvu slimības stāvokli pēc Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma skalas (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — ASDAS*), C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) rādītājs mazāks par 1,3).

209 pieaugušie pacienti ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kuri tika definēti kā pacienti, kuri atbilst Starptautiskās spondiloartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS*) aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijiem (bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas kritērijiem AS), ar pozitīvu atradi MRI rezultātos (MRI novērojams aktīvs iekaisums, kas lielā mērā liecina par zarnu kaula locītavas iekaisumu, saistītu ar spondiloartrītu) un/vai pozitīvu hsCRO (definēta kā augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela [hsCRO]>3 mg/l), un aktīviem simptomiem, kurus ASDAS CRO novērtē atbilstoši rezultātam, kas ir vienāds ar vai lielāks par 2,1 skrīninga vizītes laikā, 24 nedēļas 1. periodā saņēma atklātu Enbrel 50 mg terapiju vienu reizi nedēļā un stabilu NPL pamatterapiju optimāli panesamā pretiekaisuma līdzekļa devā. Pacienti bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. 24. nedēļā 119 (57%) pacienti sasniedza neaktīvu slimības stāvokli un uzsāka 2. perioda 40 nedēļu terapijas atcelšanas fāzi, kurā viņi pārtrauca etanercepta terapiju, tomēr turpināja lietot NPL pamatterapiju. Primārais efektivitātes rādītājs bija uzliesmojums (definēts kā ASDAS eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), kas bija lielāks par vai vienāds ar 2,1) 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas. Pacienti, kuriem novēroja slimības uzliesmojumu, 12 nedēļas tika atkārtoti ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā (3. periods).

2. periodā to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem novēroja ≥ 1 slimības uzliesmojumu, palielinājās no 22% (25/112) 4. nedēļā līdz 67% (77/115) 40. nedēļā. Kopumā 75% (86/115) pacientu 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas novēroja slimības uzliesmojumu.

Galvenais 2. pētījuma sekundārais mērķis bija noteikt laiku līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas un papildus salīdzināt laiku līdz slimības uzliesmojumam ar laiku līdz uzliesmojumam 1. pētījuma pacientiem, kuri atbilda 2. pētījuma terapijas atcelšanas fāzes uzsākšanas prasībām un turpināja Enbrel terapiju.

Laika perioda mediāna līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 16 nedēļas (95% TI: 13–24 nedēļas). Mazāk nekā 25% pacientu 1. pētījumā, kuriem terapija netika pārtraukta, ekvivalentā 40 nedēļu laikā, tāpat kā 2. pētījuma 2. periodā, novēroja slimības uzliesmojumu. Laiks līdz slimības uzliesmojumam bija statistiski nozīmīgi īsāks pacientiem, kuri pārtrauca Enbrel terapiju (2. pētījums), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu etanercepta terapiju (1. pētījums), $p < 0,0001$.

No 87 pacientiem, kuri uzsāka dalību 3. periodā un kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā, 62% (54/87) sasniedza neaktīvu slimības stāvokli, un 50% no viņiem to sasniedza 5 nedēļu laikā (95% TI: 4–8 nedēļas).

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (*PASI*<50 vai *PGA* mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Enbrel efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina Enbrel ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā Enbrel drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza *PASI* 75 (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma Enbrel devu 25 mg ($n=57$) vai placebo ($n=55$) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. Enbrel tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām Enbrel devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu Enbrel (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma Enbrel 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma Enbrel devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg Enbrel reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā Enbrel terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p<0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti Enbrel terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

Atbildes r-ja (%)	-----2. pētījums-----				-----3. pētījums-----			-----4. pētījums-----			
	Placebo n = 166 12. ned.	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 12. ned.	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 12. ned.	-----Enbrel-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2 x ned.		2 x ned.			2 x ned.	2 x ned.		1 x ned.	1 x ned.
		n = 162 12. ned.	n = 162 24. ned. ^a	n = 164 12. ned.	n = 164 24. ned. ^a		n = 196 12. ned.	n = 196 12. ned.		n = 96 12. ned.	n = 90 24. ned. ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , izzudis vai gandrīz izzudis	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$, salīdzinājumā ar placebo

a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b Statists pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma Enbrel, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza PASI uzlabošanās vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija ($PASI \geq 150\%$ no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas Enbrel terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem Enbrel deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju PASI 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, PASI 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar Enbrel, bija lielāka pacientu ar PASI 75 proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot PASI 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā Enbrel tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktorus, kas mediķim palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret Enbrel

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija ne-neitralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas brīdī tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas brīdī bija līdz aptuveni 9%.

Pediātriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediātriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroidā preiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu (< 0,2 mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) Enbrel divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti Enbrel vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot Enbrel, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja Enbrel, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja Enbrel, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanos nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediātriskie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot Enbrel līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Enbrel monoterapijas ($n=103$), Enbrel un metotreksāta kombinācijas ($n=294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediātriskiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā (n=127) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entežītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar Enbrel, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda *ACR Pedi 30* kritērijiem, un tika novērota klīniskā uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja Enbrel, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši Enbrel terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši Enbrel lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja Enbrel, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 *ACR Pedi* komponentiem ar uzlabošanos $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils atbilda novērojumiem pamatpētījumā.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas Enbrel terapijas iedarbību pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu Enbrel ieteicamās devas samazināšanas ietekmi pēc Enbrel ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg Enbrel (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars Enbrel randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Enbrel 0,8 mg/kg Vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “tīrs” vai “minimāls”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA-statists Ārsta vispārējais novērtējums.

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma Enbrel 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā Enbrel lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, Enbrel ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar Enbrel bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar *ELISA* reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg Enbrel devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un Enbrel divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi $C_{\max}$ 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analizē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā ($N=154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($N=148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponenciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, Enbrel farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analīzē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klīrenss un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par Enbrel lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg Enbrel divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enbrel toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka Enbrel nepiemīt genotoksiska iedarbība. Enbrel kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

Enbrel pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. Enbrel neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pētiņiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts (E421)

Saharoze
Trometamols

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Izmantošanai derīga šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte temperatūrā līdz 25°C saglabājas 6 stundas pēc izšķīdināšanas. No mikrobioloģiskā viedokļa izšķīdinātās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un nosacījumiem atbild lietotājs, un šķīdumu nevar uzglabāt ilgāk par 6 stundām temperatūrā līdz 25°C, ja šķīdināšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Enbrel var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs stikla flakons (2 ml, I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un noņemamu plastmasas vāciņu. Kastītē ir 4 Enbrel flakoni un 8 spirta tamponi.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Enbrel pirms lietošanas izšķīdina 1 ml ūdens injekcijām un ievada subkutānas injekcijas veidā. Enbrel nesatur antibakteriālus konservantus, tādēļ pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām tas jāievada pēc iespējas ātrāk (6 stundu laikā pēc izšķīdināšanas). Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, viendabīgam, bez pārsļām vai daļiņām. Flakonā var būt neliels baltu putu daudzums, tas ir normāli. Enbrel nedrīkst lietot, ja viss pulveris flakonā nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Šādā gadījumā šķīduma pagatavošanai izmantojiet citu flakonu.

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā Enbrel flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 3. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Enbrel kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

Enbrel var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

Enbrel ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka Enbrel viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartrīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka Enbrel uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Enbrel terapija jāsaņem un jāpārtrauc speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Enbrel, jāizsniedz Pacienta informācijas kartīte.

Pieejami šādi Enbrel stiprumi: 10 mg, 25 mg un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēķļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar Enbrel ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar Enbrel, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Enbrel drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Juvenils idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēķļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota Enbrel terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēķļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Enbrel ievada subkutānas injekcijas veidā. Enbrel pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāizšķīdina 1 ml šķīdinātāja (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā Enbrel flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Sīkāka informācija par nejašu lietošanai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Enbrel terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, jāveic pirms Enbrel terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Enbrel terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportunistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot viensūņņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportunistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportunistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Enbrel terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc. Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Enbrel lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Enbrel terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Enbrel terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta informācijas kartītē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Enbrel terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Enbrel terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē Enbrel terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Enbrel terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā Enbrel. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Enbrel lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Enbrel pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma Enbrel. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē Enbrel jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga Enbrel un anakinra lietošana, salīdzinot ar Enbrel lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Enbrel un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un Enbrel, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojo Enbrel, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Enbrel terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Šķīdinātāja šļirces gumijas uzgaļa vāciņš (noslēgs) satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku), kas var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas personām, kuras ar to rīkojas, vai gadījumos, ja Enbrel tiek ievadīts personām ar zināmu vai iespējamu jutību pret lateksu.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar Enbrel, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Enbrel terapija un jāapsver profilaktiska Varicella zoster imūnglobulīna lietošana.

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leukozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leukozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leukozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar Enbrel, pēcregistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā Enbrel, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcregistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma Enbrel, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši ārstējot pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Enbrel terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Enbrel, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma Enbrel, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri Enbrel nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Enbrel terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrāzijas, Enbrel terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Enbrel

terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrāzijas apstiprinās, Enbrel terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar Enbrel ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineuropātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju, demielinizējošu polineuropātiju un multifokālo motoro neiropatiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu Enbrel terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot Enbrel pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot Enbrel un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un Enbrel un metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja Enbrel vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Enbrel un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Enbrel lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojo Enbrel pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem jāievēro piesardzība. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Enbrel, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par Enbrel lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar Enbrel ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar Enbrel vai placebo, Enbrel nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar Enbrel ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad Enbrel nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot Enbrel pacientiem, kuriem ir vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, netika pierādīta Enbrel efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju,

(izņemot ādas) sastopamība ar Enbrel ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Enbrel nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc Enbrel lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma Enbrel, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskiem pacientiem pirms Enbrel terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Enbrel un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar Enbrel vai anakinru monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Enbrel un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un Enbrel lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja Enbrel, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras lietoja Enbrel vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot Enbrel kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Enbrel terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*- OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnās grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar Enbrel. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Enbrel devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdaiņim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa-zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdaiņim. Tādēļ dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdaiņim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enbrel neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekciju vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām Enbrel blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem Enbrel. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem Enbrel lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi Enbrel lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti $< 1/10\ 000$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, vienšūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)*		B hepatīta reaktivācija, listerioze
Ļaundabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās			Trombocitopēnija, anēmija,	Pancitopēnija*	Aplastiskā anēmija*	Hematofāģiska

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
sistēmas traucējumi			leikopēnija, neitropēnija			histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)*
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leikocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija, demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motora neiropātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas	Toksiskā epidermas nekrolīze	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)*	Drudzis				

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar Enbrel, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar Enbrel un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar Enbrel ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankilozējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar Enbrel. Grupā no 2711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri

ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar Enbrel, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā Enbrel terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēklveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar Enbrel ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja Enbrel laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefrītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu Enbrel monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī Enbrel kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka Enbrel un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekciju rādītāja atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēklveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar Enbrel ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Enbrel lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enbrel terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma Enbrel, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09 %. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēcregistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*,

Pneumocystis, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija Enbrel grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardiolipīna antivielas, bija līdzīgs gan Enbrel, gan placebo grupā. Enbrel ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (satopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma Enbrel un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Enbrel monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $< 1000/\text{mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (satopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (satopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (satopamības biežums: retāk).

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatrikajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vājības ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēdoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot Enbrel, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešu ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar Enbrel pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja Enbrel, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg Enbrel divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Enbrel antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF-α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos

audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, diviem neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījumiem pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg Enbrel vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology – ACR*) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: Enbrel 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: Enbrel 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ Enbrel, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma Enbrel, sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja Enbrel, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Enbrel terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire- HAQ*), kas ietvēra darbnespējas,

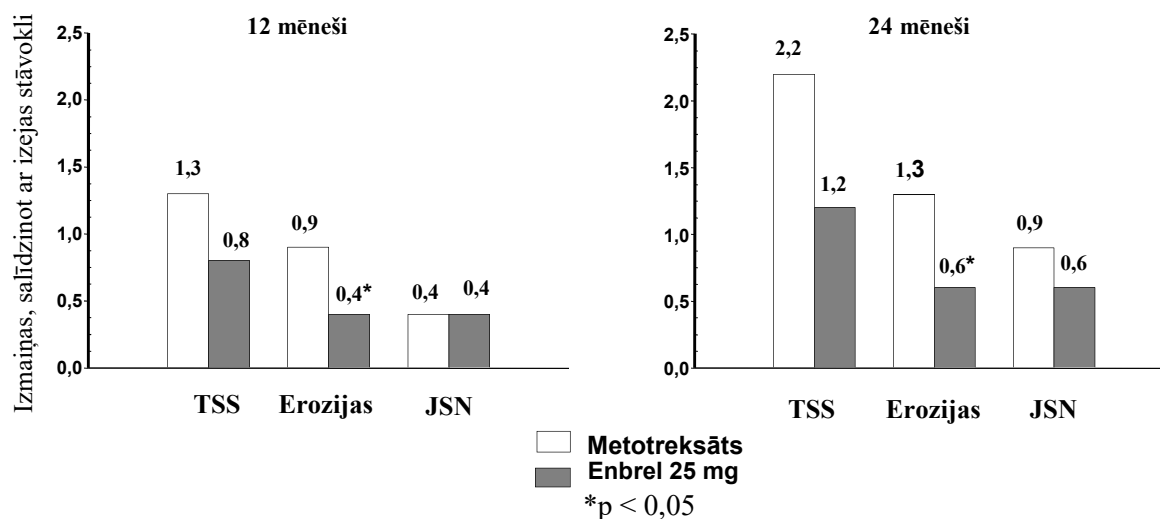
vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacienti, kas tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

Pēc Enbrel lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas Enbrel lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma Enbrel bez pārtraukuma.

Enbrel efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg Enbrel devu ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg Enbrel, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg Enbrel deva ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. Enbrel 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. Enbrel 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg Enbrel. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar Enbrel monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā),

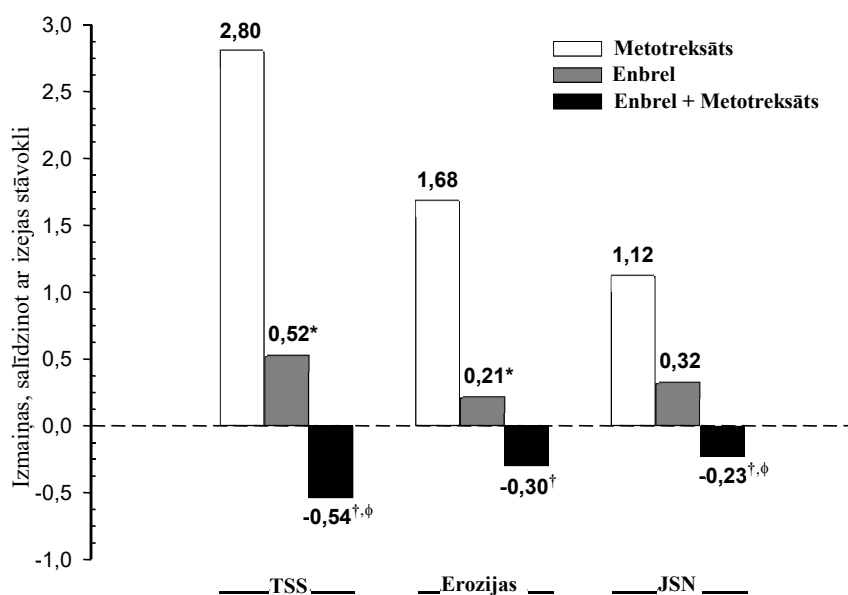
metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta Enbrel un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās Enbrel un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakcijas un *DAS* un *HAQ* punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem			
Mērķa kritērijs	Metotreksāts (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksāts (n=231)
ACR atbildes reakcija^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Punktu skaits izejas stāvoklī ^b	5,5	5,7	5,5
Punktu skaits 52. nedēļā ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Izejas stāvoklī	1,7	1,7	1,8
52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}
a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.			
b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (<i>Disease Activity Score – DAS</i>) dotas vidējās vērtības.			
c: Remisija ir definēta kā <i>DAS</i> <1,6			
Pāru salīdzinājuma p vērtības: † = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un ϕ = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel.			

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka Enbrel grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafikā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel ar metotreksātu,

[†] = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un

ϕ = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas Enbrel monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks Enbrel un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā. Abu Enbrel dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Enbrel efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal - DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas

reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*- PsARC) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā		
Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 104	Enbrela n = 101
ACR 20		
3. mēnesis	15	59 ^b
6. mēnesis	13	50 ^b
ACR 50		
3. mēnesis	4	38 ^b
6. mēnesis	4	37 ^b
ACR 70		
3. mēnesis	0	11 ^b
6. mēnesis	1	9 ^c
PsARC		
3. mēnesis	31	72 ^b
6. mēnesis	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutāni divas reizes nedēļā
b: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma Enbrel, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Enbrel bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, darbnespējas indekss visos laika punktos bija būtiski labāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12. mēnešiem bija lielāks Enbrel grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 73% un 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā Sharp novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

Laiks	Placebo (n = 104)	Etanercepts (n = 101)
12. mēnesis	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SK = standarta kļūda.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par Enbrel efektivitāti pacientiem ar ankilozējošam spondilītam līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pētīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par dozēšanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma dati pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

Enbrel efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīts 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar Enbrel. Lielākajā no šiem pētījumiem ($n=277$) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos netika iekļauti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozi. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (*ASAS 20*), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)* kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, *BASFI* un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc *ASAS 20*, *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā		
	Pacientu procentuālais īpatsvars	
Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija	Placebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nedēļas	7	24
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b
a: $p<0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		
b: $p=0,002$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		

Starp ankilozējošā spondilīta pacientiem, kas saņēma Enbrel, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

Enbrel efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg Enbrel vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvoklī un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula KMR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanos ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā	Placebo N=106 līdz 109*	Enbrel N=103 līdz 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS daļējā remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ un c: $< 0,05$, attiecīgi starp Enbrel un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada — SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma Enbrel. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 Enbrel pacientu grupā ($n=95$), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā ($n=105$) ($p < 0,001$). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR visiem Enbrel lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL ($n=153$) un 1,40 mugurkaulam ($n=154$).

Enbrel terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumu, tajā skaitā Bāta ankilozejošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma Enbrel, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

2. pētījums

Šajā daudzcentru atklātajā 4. fāzes 3 periodu pētījumā tika novērtēta Enbrel terapijas atcelšana un atkārtota atsākšana pacientiem ar aktīvu nr-AxSpa, kuri pēc 24 nedēļu terapijas bija sasnieguši pietiekamu atbildes reakciju (neaktīvu slimības stāvokli pēc Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma skalas (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — ASDAS*), C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) rādītājs mazāks par 1,3).

209 pieaugušie pacienti ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kuri tika definēti kā pacienti, kuri atbilst Starptautiskās spondiloartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS*) aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijiem (bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas kritērijiem AS), ar pozitīvu atradi MRI rezultātos (MRI novērojams aktīvs iekaisums, kas lielā mērā liecina par zarnu kaula locītavas iekaisumu, saistītu ar spondiloartrītu) un/vai pozitīvu hsCRO (definēta kā augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela [hsCRO]>3 mg/l), un aktīviem simptomiem, kurus ASDAS CRO novērtē atbilstoši rezultātam, kas ir vienāds ar vai lielāks par 2,1 skrīninga vizītes laikā, 24 nedēļas 1. periodā saņēma atklātu Enbrel 50 mg terapiju vienu reizi nedēļā un stabilu NPL pamatterapiju optimāli panesamā pretiekaisuma līdzekļa devā. Pacienti bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. 24. nedēļā 119 (57%) pacienti sasniedza neaktīvu slimības stāvokli un uzsāka 2. perioda 40 nedēļu terapijas atcelšanas fāzi, kurā viņi pārtrauca etanercepta terapiju, tomēr turpināja lietot NPL pamatterapiju. Primārais efektivitātes rādītājs bija uzliesmojums (definēts kā ASDAS eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), kas bija lielāks par vai vienāds ar 2,1) 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas. Pacienti, kuriem novēroja slimības uzliesmojumu, 12 nedēļas tika atkārtoti ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā (3. periods).

2. periodā to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem novēroja ≥ 1 slimības uzliesmojumu, palielinājās no 22% (25/112) 4. nedēļā līdz 67% (77/115) 40. nedēļā. Kopumā 75% (86/115) pacientu 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas novēroja slimības uzliesmojumu.

Galvenais 2. pētījuma sekundārais mērķis bija noteikt laiku līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas un papildus salīdzināt laiku līdz slimības uzliesmojumam ar laiku līdz uzliesmojumam 1. pētījuma pacientiem, kuri atbilda 2. pētījuma terapijas atcelšanas fāzes uzsākšanas prasībām un turpināja Enbrel terapiju.

Laika perioda mediāna līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 16 nedēļas (95% TI: 13–24 nedēļas). Mazāk nekā 25% pacientu 1. pētījumā, kuriem terapija netika pārtraukta, ekvivalentā 40 nedēļu laikā, tāpat kā 2. pētījuma 2. periodā, novēroja slimības uzliesmojumu. Laiks līdz slimības uzliesmojumam bija statistiski nozīmīgi īsāks pacientiem, kuri pārtrauca Enbrel terapiju (2. pētījums), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu etanercepta terapiju (1. pētījums), $p < 0,0001$.

No 87 pacientiem, kuri uzsāka dalību 3. periodā un kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā, 62% (54/87) sasniedza neaktīvu slimības stāvokli, un 50% no viņiem to sasniedza 5 nedēļu laikā (95% TI: 4–8 nedēļas).

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (*PASI*<50 vai *PGA* mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Enbrel efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina Enbrel ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā Enbrel drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza *PASI* 75 (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma Enbrel devu 25 mg (n=57) vai placebo (n=55) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. Enbrel tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām Enbrel devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu Enbrel (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma Enbrel 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma Enbrel devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg Enbrel reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā Enbrel terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p<0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti Enbrel terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

Atbildes r-ja (%)	-----2. pētījums-----				-----3. pētījums-----			-----4. pētījums-----			
	Placebo n = 166 12. ned.	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 12. ned.	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 12. ned.	-----Enbrel-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2 x ned.		2 x ned.			2 x ned.	2 x ned.		1 x ned.	1 x ned.
		n = 162 12. ned.	n = 162 24. ned. ^a	n = 164 12. ned.	n = 164 24. ned. ^a		n = 196 12. ned.	n = 196 12. ned.		n = 96 12. ned.	n = 90 24. ned. ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , izzudis vai gandrīz izzudis	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p<0,0001, salīdzinājumā ar placebo

a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b Statists pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma Enbrel, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza PASI uzlabošanās vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija (PASI ≥150% no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas Enbrel terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem Enbrel deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju PASI 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, PASI 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar Enbrel, bija lielāka pacientu ar PASI 75 proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) (p<0,0001). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot PASI 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā Enbrel tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktorus, kas mediķim palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret Enbrel

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija ne-neitralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas brīdī tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas brīdī bija līdz aptuveni 9%.

Pediātriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediātriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroidā preiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu ($< 0,2$ mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) Enbrel divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti Enbrel vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot Enbrel, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja Enbrel, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja Enbrel, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanos nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediātriskie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot Enbrel līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Enbrel monoterapijas ($n=103$), Enbrel un metotreksāta kombinācijas ($n=294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediātriskiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā (n=127) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entežītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar Enbrel, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda *ACR Pedi 30* kritērijiem, un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja Enbrel, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši Enbrel terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši Enbrel lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja Enbrel, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 *ACR Pedi* komponentiem ar uzlabošanos $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils saskanēja ar pamatpētījumā novēroto.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas Enbrel terapijas iedarbību uz pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu Enbrel ieteicamās devas samazināšanas ietekmi pēc Enbrel ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg Enbrel (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars Enbrel randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Enbrel 0,8 mg/kg Vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "tīrs" vai "minimāls", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA-statistiskais Ārsta vispārējais novērtējums.

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma Enbrel 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā Enbrel lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, Enbrel ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar Enbrel bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar *ELISA* reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg Enbrel devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un Enbrel divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi $C_{\max}$ 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analizē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā ($N=154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($N=148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponeciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, Enbrel farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazons robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analīzē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klīrenss un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par Enbrel lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg Enbrel divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enbrel toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka Enbrel nepiemīt genotoksiska iedarbība. Enbrel kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

Enbrel pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. Enbrel neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pētiņiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts (E421)
Saharoze
Trometamols

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Izmantošanai derīga šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte temperatūrā līdz 25°C saglabājas 6 stundas. No mikrobioloģiskā viedokļa izšķīdinātās zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un nosacījumiem atbild lietotājs, un šķīdumu nevar uzglabāt ilgāk par 6 stundām temperatūrā līdz 25°C, ja šķīdināšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Enbrel var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs stikla flakons (2 ml, I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un noņemamu plastmasas vāciņu. Enbrel tiek piegādāts ar pilnšļircēm, kas satur ūdeni injekcijām. Šļirces pagatavotas no I klases stikla. Šļirces uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kastītē ir 4, 8 vai 24 Enbrel flakoni, 4, 8 vai 24 pilnšļirces ar šķīdinātāju, 4, 8 vai 24 adatas, 4, 8 vai 24 flakonu adapteri un 8, 16 vai 48 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Enbrel pirms lietošanas izšķīdina 1 ml ūdens injekcijām un ievada subkutānas injekcijas veidā. Enbrel nesatur antibakteriālus konservantus, tādēļ pēc izšķīdināšanas ūdenī injekcijām tas jāievada pēc iespējas ātrāk (6 stundu laikā pēc izšķīdināšanas). Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, viendabīgam, bez pārslām vai daļiņām. Flakonā var būt neredzama baltu putu, tas ir normāli. Enbrel nedrīkst lietot, ja viss pulveris flakonā nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Šādā gadījumā šķīduma pagatavošanai izmantojiet citu flakonu.

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā Enbrel flakona satura ievadišanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 3. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains, viegli iedzeltens vai viegli brūngans.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Enbrel kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

Enbrel var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

Enbrel ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka Enbrel viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartrīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka Enbrel uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga neradiogrāfiska aksiālais spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Enbrel terapija jāsaņem un jāpārtrauc speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālais spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Enbrel, jāizsniedz Pacienta informācijas kartīte.

Pieejami šādi Enbrel stiprumi: 10 mg, 25 mg un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar Enbrel ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar Enbrel, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Enbrel devu bērniem nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, deva precīzi jānosaka mg/kg, izmantojot pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai vai pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai (devas specifiskām indikācijām skatīt tālāk). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg un vairāk, devu var pielāgot, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Enbrel drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīlā idiopātiskā artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota Enbrel terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Enbrel ievada subkutānas injekcijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāk norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”. Sīkāka informācija par jaunu lietošanu vai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Enbrel terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, ir jāveic pirms Enbrel terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Enbrel terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot vienšūņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportūnistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportūnistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Enbrel terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc. Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Enbrel lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Enbrel terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Enbrel terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta informācijas kartītē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Enbrel terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Enbrel terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā rūpīgi jāizvērtē Enbrel terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Enbrel terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā Enbrel. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Enbrel lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Enbrel pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma Enbrel. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē Enbrel jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga Enbrel un anakinra lietošana, salīdzinot ar Enbrel lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Enbrel un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un Enbrel, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojo Enbrel, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Enbrel terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Pilnšļirces adatas uzgalis satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku), kas var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas personām, kuras ar to rīkojas, vai gadījumos, ja Enbrel tiek ievadīts personām ar zināmu vai iespējamu jutību pret lateksu.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar Enbrel, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenilā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Enbrel terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgo audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar Enbrel pēcreģistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā Enbrel, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma Enbrel, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Enbrel terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuris saņem Enbrel, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma Enbrel, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri Enbrel nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Enbrel terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskurāzijas, Enbrel terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Enbrel terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskurāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskurāzijas apstiprinās, Enbrel terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar Enbrel ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineiopātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineiopātiju, demielinizējošu polineiopātiju un multifokālo motoro neiopātiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu Enbrel terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot Enbrel pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot Enbrel un metotreksātu kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un Enbrel un metotreksātu kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja Enbrel vai metotreksātu monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Enbrel un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Enbrel lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojo Enbrel pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Enbrel, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par Enbrel lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar Enbrel ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar Enbrel vai placebo, Enbrel nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar Enbrel ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad Enbrel nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot Enbrel pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, netika pierādīta Enbrel efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar Enbrel ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Enbrel nav ieteicams lietot Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc Enbrel lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma Enbrel, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskiem pacientiem pirms Enbrel terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar Enbrel un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar Enbrel vai anakinru monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Enbrel un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un Enbrel lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja Enbrel, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras lietoja Enbrel vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot Enbrel kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Enbrel terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un truši veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērošanas pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*- OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar Enbrel. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Enbrel devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdainim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa-zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdainim. Tādēļ dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdainim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enbrel neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām Enbrel blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem Enbrel. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem Enbrel lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi Enbrel lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, viēnšūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)*		B hepatīta reaktivizācija, listerioze
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neutropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiskā anēmija*	Hematofāģiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)*
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija, demielinizējoša polineiopātija un multifokāla motora neiopātija (skatīt		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
				4.4. apakšpunktu) , krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas	Toksiskā epidermas nekrolīze	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)*	Drudzis				

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar Enbrel, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar Enbrel un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar Enbrel ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankiloizējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar Enbrel. Grupā no 2711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankiloizējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatisķām slimībām, kas ārstēti ar Enbrel, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā Enbrel terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās

kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēkļveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar Enbrel ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja Enbrel laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu Enbrel monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī Enbrel kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka Enbrel un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēkļveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar Enbrel ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Enbrel lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enbrel terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportunistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma Enbrel, oportunistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09 %. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc reģistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportunistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportunistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija Enbrel grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardiolipīna antivielas, bija līdzīgs gan Enbrel, gan placebo grupā. Enbrel ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (sastopamības biežums: retāk). Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma Enbrel un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Enbrel monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits < 1000/mm³). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (sastopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (sastopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (sastopamības biežums: retāk).

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatrikajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēcoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1.daļa, atklāts pētījums), lietojot Enbrel, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešus ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un

smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar Enbrel pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja Enbrel, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediatrikiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg Enbrel divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Enbrel antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF-α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteināzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, diviem neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījumiem pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg Enbrel vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology – ACR*) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: Enbrel 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: Enbrel 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ Enbrel, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma Enbrel, sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja Enbrel, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas sākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Enbrel terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire- HAQ*), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās *HAQ* apakšsadaļās.

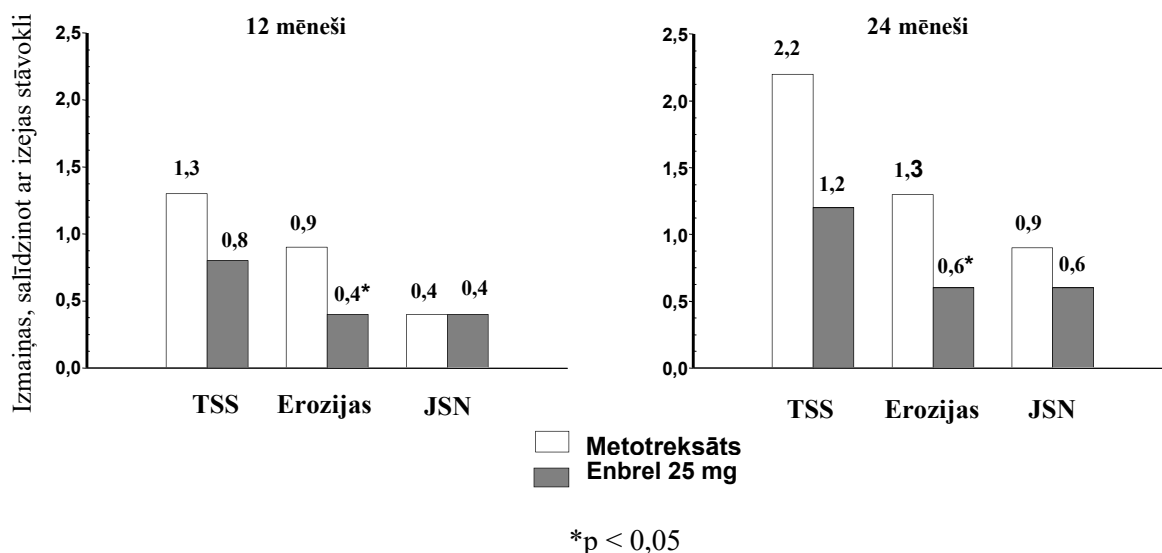
Pēc Enbrel lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas Enbrel lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma Enbrel bez pārtraukuma.

Enbrel efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg Enbrel devu ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu

laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg Enbrel, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg Enbrel deva ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu ($< 0,5$). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing Score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. Enbrel 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. Enbrel 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg Enbrel. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar Enbrel monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta Enbrel un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās Enbrel un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakcijas un *DAS* un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs	Metotreksāts (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksāts (n=231)
ACR atbildes reakcija^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Punktu skaits izejas stāvoklī ^b	5,5	5,7	5,5
Punktu skaits 52. nedēļā ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,ϕ}
HAQ			
Izejas stāvoklī	1,7	1,7	1,8
52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score – DAS*) dotas vidējās vērtības.

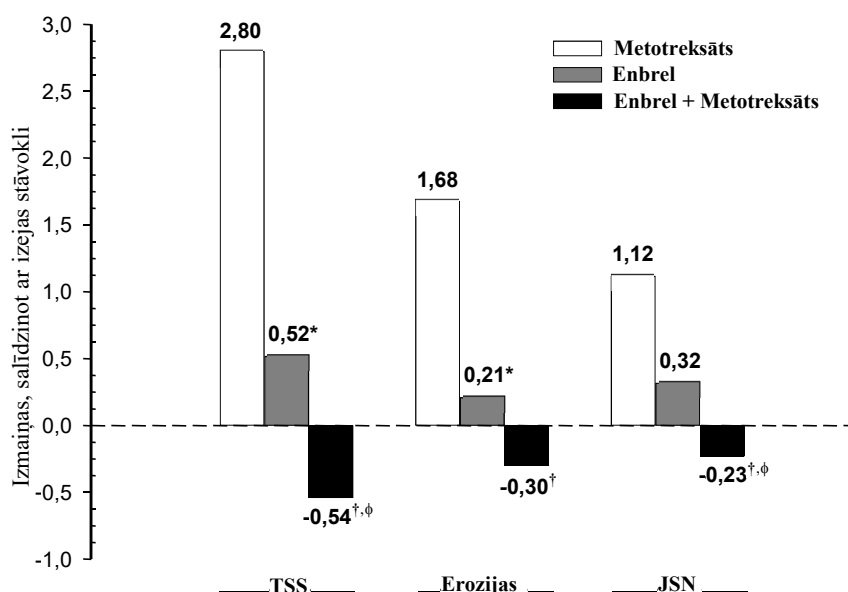
c: Remisija ir definēta kā *DAS* <1,6

Pāru salīdzinājuma p vērtības: [†] = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un

^ϕ = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka Enbrel grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafikā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = p < 0,05 salīdzinot Enbrel ar metotreksātu,

[†] = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un

^ϕ = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas Enbrel monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks Enbrel un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā. Abu Enbrel dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Enbrel efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal - DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria- PsARC*) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 104	Enbrel n = 101
ACR 20		
3. mēnesis	15	59 ^b
6. mēnesis	13	50 ^b
ACR 50		
3. mēnesis	4	38 ^b
6. mēnesis	4	37 ^b
ACR 70		
3. mēnesis	0	11 ^b
6. mēnesis	1	9 ^c
PsARC		
3. mēnesis	31	72 ^b
6. mēnesis	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutāni divas reizes nedēļā

b: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma Enbrel, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Enbrel bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, darbnespējas indekss visos laika punktos bija būtiski labāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ bija pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks Enbrel grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 73% un 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

Laiks	Placebo (n = 104)	Etanercepts (n = 101)
12. mēnesis	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SK = standarta kļūda.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par Enbrel efektivitāti pacientiem ar ankilozējošām spondilītam līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pētīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par dozēšanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

Enbrel efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīts 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar Enbrel. Lielākajā no šiem pētījumiem (n=277) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos netika iekļauti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozī. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (*ASAS 20*), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)* kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, *BASFI* un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc *ASAS 20*, *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā		
	Pacientu procentuālais īpatsvars	
Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija	Placebo N=139	Enbrel N=138
ASAS 20		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nedēļas	7	24
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		

Starp ankilozējošā spondilīta pacientiem, kas saņēma Enbrel, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

Enbrel efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg Enbrel vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvokli un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula KMR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanos ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā	Placebo N=106 līdz 109*	Enbrel N=103 līdz 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS daļējā remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ un c: $< 0,05$, attiecīgi starp Enbrel un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada — SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma Enbrel. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 Enbrel pacientu grupā ($n=95$), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā ($n=105$) ($p < 0,001$). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR visiem Enbrel lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL ($n=153$) un 1,40 mugurkaulam ($n=154$).

Enbrel terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumā, tajā skaitā Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma Enbrel, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

2. pētījums

Šajā daudzcentru atklātajā 4. fāzes 3 periodu pētījumā tika novērtēta Enbrel terapijas atcelšana un atkārtota atsākšana pacientiem ar aktīvu nr-AxSpa, kuri pēc 24 nedēļu terapijas bija sasnējuši pietiekamu atbildes reakciju (neaktīvu slimības stāvokli pēc Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma skalas (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — ASDAS*), C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) rādītājs mazāks par 1,3).

209 pieaugušie pacienti ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kuri tika definēti kā pacienti, kuri atbilst Starptautiskās spondiloartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS*) aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijiem (bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas kritērijiem AS), ar pozitīvu atradi MRI rezultātos (MRI novērojams aktīvs iekaisums, kas lielā mērā liecina par zarnu kaula locītavas iekaisumu, saistītu ar spondiloartrītu) un/vai pozitīvu hsCRO (definēta kā augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela [hsCRO]>3 mg/l), un aktīviem simptomiem, kurus *ASDAS* CRO novērtē atbilstoši rezultātam, kas ir vienāds ar vai lielāks par 2,1 skrīninga vizītes laikā, 24 nedēļas 1. periodā saņēma atklātu Enbrel 50 mg terapiju vienu reizi nedēļā un stabilu NPL pamatterapiju optimāli panesamā pretiekaisuma līdzekļa devā. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. 24. nedēļā 119 (57%) pacienti sasniedza neaktīvu slimības stāvokli un uzsāka 2. perioda 40 nedēļu terapijas atcelšanas fāzi, kurā viņi pārtrauca etanercepta terapiju, tomēr turpināja lietot NPL pamatterapiju. Primārais efektivitātes rādītājs bija uzliesmojums (definēts kā *ASDAS* eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), kas bija lielāks par vai vienāds ar 2,1) 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas. Pacienti, kuriem novēroja slimības uzliesmojumu, 12 nedēļas tika atkārtoti ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā (3. periods).

2. periodā to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem novēroja ≥ 1 slimības uzliesmojumu, palielinājās no 22% (25/112) 4. nedēļā līdz 67% (77/115) 40. nedēļā. Kopumā 75% (86/115) pacientu 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas novēroja slimības uzliesmojumu.

Galvenais 2. pētījuma sekundārais mērķis bija noteikt laiku līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas un papildus salīdzināt laiku līdz slimības uzliesmojumam ar laiku līdz uzliesmojumam 1. pētījuma pacientiem, kuri atbilda 2. pētījuma terapijas atcelšanas fāzes uzsākšanas prasībām un turpināja Enbrel terapiju.

Laika perioda mediāna līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 16 nedēļas (95% TI: 13–24 nedēļas). Mazāk nekā 25% pacientu 1. pētījumā, kuriem terapija netika pārtraukta, ekvivalentā 40 nedēļu laikā, tāpat kā 2. pētījuma 2. periodā, novēroja slimības uzliesmojumu. Laiks līdz slimības uzliesmojumam bija statistiski nozīmīgi īsāks pacientiem, kuri pārtrauca Enbrel terapiju (2. pētījums), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu etanercepta terapiju (1. pētījums), $p < 0,0001$.

No 87 pacientiem, kuri uzsāka dalību 3. periodā un kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā, 62% (54/87) sasniedza neaktīvu slimības stāvokli, un 50% no viņiem to sasniedza 5 nedēļu laikā (95% TI: 4–8 nedēļas).

Pieaugušie pacienti ar perēklveida psoriāzi

Enbrel pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (*PASI*<50 vai *PGA* mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Enbrel efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina Enbrel ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā Enbrel drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza *PASI* 75 (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēklveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma Enbrel devu 25 mg (n=57) vai placebo (n=55) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēklveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. Enbrel tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām Enbrel devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu Enbrel (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma Enbrel 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma Enbrel devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg Enbrel reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā Enbrel terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti Enbrel terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

Atbildes r-ja (%)	-----2. pētījums-----					-----3. pētījums-----			-----4. pētījums-----		
	Placebo n = 166 12. ned.	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 12. ned.	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 12. ned.	-----Enbrel-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2 x ned.	2 x ned.	2 x ned.	2 x ned.		1 x ned.	1 x ned.			
	n = 162 12. ned.	n = 162 24. ned. ^a	n = 164 12. ned.	n = 164 24. ned. ^a		n = 196 12. ned.	n = 196 12. ned.		n = 96 12. ned.	n = 90 24. ned. ^a	
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , izzudis vai gandrīz izzudis	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p<0,0001, salīdzinājumā ar placebo

a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b Statists pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma Enbrel, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza PASI uzlabošanās vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija (PASI ≥150% no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas Enbrel terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem Enbrel deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju PASI 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, PASI 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar Enbrel, bija lielāka pacientu ar PASI 75 proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) (p<0,0001). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot PASI 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā Enbrel tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klinisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktorus, kas mediķim palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret Enbrel

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija ne-neitralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas brīdī tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas brīdī bija līdz aptuveni 9%.

Pediātriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediātriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroidā preiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu (< 0,2 mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) Enbrel divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti Enbrel vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot Enbrel, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja Enbrel, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja Enbrel, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanos nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediātriskie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot Enbrel līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Enbrel monoterapijas ($n=103$), Enbrel un metotreksāta kombinācijas ($n=294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediātriskiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā (n=127) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar Enbrel, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda *ACR Pedi 30* kritērijiem un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja Enbrel, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši Enbrel terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši Enbrel lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja Enbrel, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 *ACR Pedi* komponentiem ar uzlabošanos $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils atbilda novērojumiem pamatpētījumā.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas Enbrel terapijas iedarbību uz pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu Enbrel ieteicamās devas samazināšanas ietekmi pēc Enbrel ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg Enbrel (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars Enbrel randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Enbrel 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “tīrs” vai “minimāls”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA-statistsks Ārsta vispārējais novērtējums

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma Enbrel 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā Enbrel lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, Enbrel ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar Enbrel bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar *ELISA* reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg Enbrel devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un Enbrel divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi $C_{\max}$ 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analizē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā ($N=154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($N=148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponeciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, Enbrel farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analīzē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klīrenss un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par Enbrel lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg Enbrel divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enbrel toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka Enbrel nepiemīt genotoksiska iedarbība. Enbrel kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošas antivielas.

Enbrel pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. Enbrel neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pētiņiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze

Nātrija hlorīds

L-arginīna hidrochlorīds

Nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

Enbrel var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Caurspīdīga stikla šļirce (I klases stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, gumijas adatas uzgali un plastmasas virzuli. Kastītē ir 4, 8, 12 vai 24 Enbrel pilnšļirces un 4, 8, 12 vai 24 spirta tamponi. Adatas uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Caurspīdīga stikla šļirce (I klases stikls) ar nerūsējošā tērauda adatu, gumijas adatas uzgali un plastmasas virzuli. Kastītē ir 2, 4 vai 12 Enbrel pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponi. Adatas uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms injekcijas Enbrel vienreizējās lietošanas pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 15 līdz 30 minūtes). Kamēr pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, adatas uzgalis nav jānoņem. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 3. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains, viegli iedzeltens vai viegli brūngans.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Enbrel kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

Enbrel var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

Enbrel ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka Enbrel viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartrīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Ir pierādīts, ka Enbrel uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju, vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Enbrel terapija jāsaņem un jāpārbauda speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Enbrel, jāizsniedz Pacienta informācijas kartīte.

Enbrel pildspalvveida pilnšļirce satur 25 mg un 50 mg aktīvās vielas. Citas Enbrel formas satur 10 mg, 25 mg vai 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar Enbrel ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar Enbrel, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Enbrel devu bērniem nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, deva precīzi jānosaka mg/kg, izmantojot pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai vai pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai (devas specifiskām indikācijām skatiet tālāk). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg un vairāk, devu var pielāgot, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci vai pildspalvveida pilnšļirci.

Enbrel drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Juvenils idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg lielu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota Enbrel terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Enbrel ievada subkutānas injekcijas veidā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”. Sīkāka informācija par nejaušu lietošanu vai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Enbrel terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, jāveic pirms Enbrel terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Enbrel terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot viensūņņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportūnistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportūnistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Enbrel terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc. Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Enbrel lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Enbrel terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Enbrel terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta informācijas kartītē. Zāļu

izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Enbrel terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Enbrel terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā ļoti rūpīgi jāizvērtē Enbrel terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Enbrel terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā Enbrel. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Enbrel lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Enbrel pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma Enbrel. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē Enbrel jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga Enbrel un anakinra lietošana, salīdzinot ar Enbrel lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Enbrel un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un Enbrel, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojo Enbrel, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Enbrel terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku), kas var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas personām, kuras ar to rīkojas, vai gadījumos, ja Enbrel tiek ievadīts personām ar zināmu vai iespējamu jutību pret lateksu.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem.

Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar Enbrel, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Enbrel terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtināta riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar Enbrel pēcregistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā Enbrel, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcregistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma Enbrel, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Enbrel terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Enbrel, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma Enbrel, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri Enbrel nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Enbrel terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrāzijas, Enbrel terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Enbrel terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrāzijas apstiprinās, Enbrel terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar Enbrel ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineuropātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju, demielinizējošu polineuropātiju un multifokālo motoro neiropatiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu Enbrel terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Ordinējot Enbrel pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot Enbrel un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un Enbrel un metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja Enbrel vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Enbrel un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Enbrel lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojot Enbrel pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem jāievēro piesardzība. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Enbrel, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par Enbrel lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar Enbrel ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar Enbrel vai placebo, Enbrel nebija efektīvs, un mirstības

rādītājs ar Enbrel ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad Enbrel nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot Enbrel pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, netika pierādīta Enbrel efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Enbrel nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc Enbrel lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma Enbrel, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskiem pacientiem pirms Enbrel terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Pacientus ar zemu nātrija daudzumu diētā var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar Enbrel un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar Enbrel vai anakinra monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel un anakinra, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Enbrel un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un Enbrel lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja Enbrel, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras lietoja Enbrel vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot Enbrel kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Enbrel terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un truši veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekorīgētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*- OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar Enbrel. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Enbrel devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna

barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdainim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa-zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdainim. Tādēļ dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdainim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enbrel neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekciju vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alergiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām Enbrel blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem Enbrel. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem Enbrel lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi Enbrel lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, viensūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)*		B hepatīta reaktivizācija, listerioze
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunkt u)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neutropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiskā anēmija*	Hematofāģiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)*
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija, demielinizējoša polineiopātija un multifokāla motora neiopātija (skatīt		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
				4.4. apakšpunktu) , krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas	Toksiskā epidermas nekrolīze	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)*	Drudzis				

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar Enbrel, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar Enbrel un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar Enbrel ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankirozējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar Enbrel. Grupā no 2711 perēklveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankirozējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar Enbrel, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā Enbrel terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēklveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar Enbrel ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja Enbrel laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, herpes

zoster infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefrītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu Enbrel monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī Enbrel kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka Enbrel un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekciju rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēkļveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar Enbrel ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Enbrel lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enbrel terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma Enbrel, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09 %. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēcreģistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija Enbrel grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardioliipīna antivielas, bija līdzīgs gan Enbrel, gan placebo grupā. Enbrel ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesāņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums

(gadījumu proporcija) bija 0,47% (sastopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma Enbrel un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Enbrel monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $< 1000 \text{ mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (sastopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (sastopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (sastopamības biežums: retāk).

Pediātriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediātriskiem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediātriskiem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediātriskajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēdoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot Enbrel, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešus ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar Enbrel pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja Enbrel, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir bijuši 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg Enbrel divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Enbrel antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, diviem neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījumiem pieaugušajiem, četriem perēklveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēklveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg Enbrel vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology – ACR*) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: Enbrel 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: Enbrel 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ Enbrel, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma Enbrel, sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja Enbrel, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Enbrel terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire- HAQ*), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

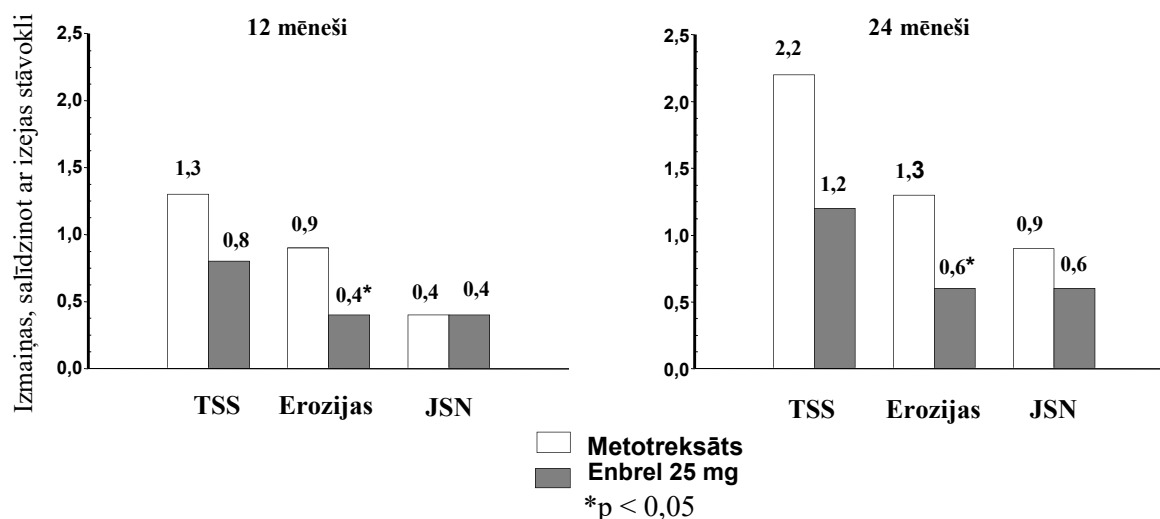
Pēc Enbrel lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas Enbrel lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma Enbrel bez pārtraukuma.

Enbrel efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg Enbrel devu ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg Enbrel, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg Enbrel deva ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja rradioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6,

12 un 24 mēnešiem. Enbrel 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. Enbrel 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp TSS un JSN nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg Enbrel. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas ildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar Enbrel monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsākta Enbrel un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās Enbrel un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas un DAS un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs	Metotrexāts (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotrexāts (n=231)
ACR atbildes reakcija^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Punktu skaits izejas stāvoklī ^b	5,5	5,7	5,5
Punktu skaits 52. nedēļā ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Izejas stāvoklī	1,7	1,7	1,8
52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

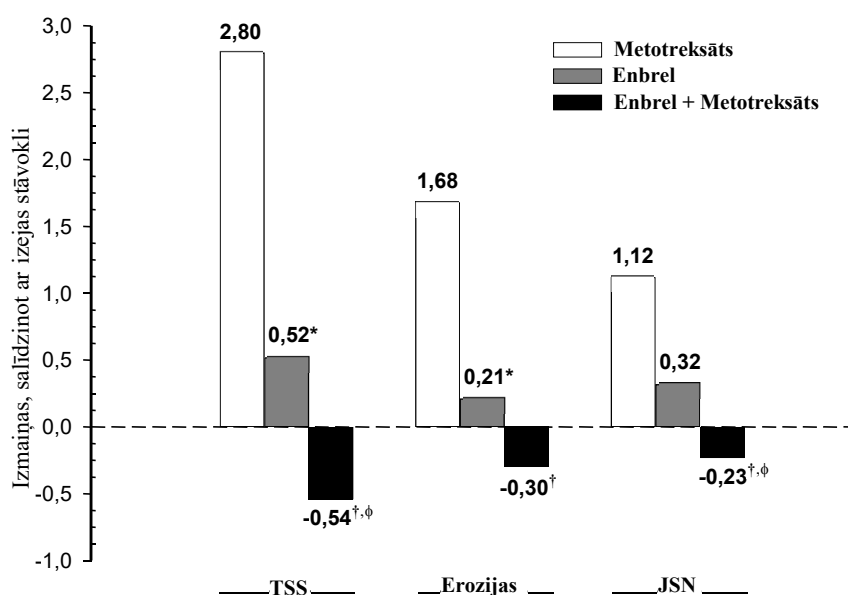
b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score – DAS*) dotas vidējās vērtības.

c: Remisija ir definēta kā $DAS < 1,6$

Pāru salīdzinājuma p vērtības: $\dagger = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un $\phi = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka Enbrel grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafikā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: $* = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel ar metotreksātu,

$\dagger = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un

$\phi = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas Enbrel monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks Enbrel un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā. Abu Enbrel dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu. Tika pierādīts, ka Enbrel 50 mg/ml reizes devas injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Enbrel efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal - DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria- PsARC*) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 104	Enbrel n = 101
ACR 20		
3. mēnesis	15	59 ^b
6. mēnesis	13	50 ^b
ACR 50		
3. mēnesis	4	38 ^b
6. mēnesis	4	37 ^b
ACR 70		
3. mēnesis	0	11 ^b
6. mēnesis	1	9 ^c
PsARC		
3. mēnesis	31	72 ^b
6. mēnesis	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutāni divas reizes nedēļā

b: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma Enbrel, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Enbrel bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, darbnespējas indekss visos laika punktos bija būtiski labāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja rentgenogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības

progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks Enbrel grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 73% un 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartikulāru simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

Laiks	Placebo (n = 104)	Etanercepts (n = 101)
12. mēnesis	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SK = standarta kļūda.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par Enbrel efektivitāti pacientiem ar ankilozējošam spondilītam līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pētīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par dozēšanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

Enbrel efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīts 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar Enbrel. Lielākajā no šiem pētījumiem ($n=277$) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos netika iekļauti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozī. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (*ASAS 20*), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)* kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, *BASFI* un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc *ASAS 20*, *ASAS 50* un *ASAS 70* novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā		
	Pacientu procentuālais īpatsvars	
Ankilozējošā spondilīta atbildes reakcija	Placebo N=139	Enbrel N=138
<i>ASAS 20</i>		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
<i>ASAS 50</i>		
2 nedēļas	7	24
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
<i>ASAS 70</i>		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b
a: p<0,001, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		
b: p=0,002, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		

Starp ankilozējošā spondilīta pacientiem, kas saņēma Enbrel, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējošā spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

Enbrel efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem, bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg Enbrel vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvoklī un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula KMR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanos ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā	Placebo N=106 līdz 109*	Enbrel N=103 līdz 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS daļējā remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS=Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bāta ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ un c: $< 0,05$, attiecīgi starp Enbrel un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada — SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma Enbrel. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 Enbrel pacientu grupā ($n=95$), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā ($n=105$) ($p < 0,001$). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR visiem Enbrel lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL ($n=153$) un 1,40 mugurkaulam ($n=154$).

Enbrel terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai, salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumu, tajā skaitā Bāta ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index — BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma Enbrel, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

2. pētījums

Šajā daudzcentru atklātajā 4. fāzes 3 periodu pētījumā tika novērtēta Enbrel terapijas atcelšana un atkārtota atsākšana pacientiem ar aktīvu nr-AxSpa, kuri pēc 24 nedēļu terapijas bija sasnieguši pietiekamu atbildes reakciju (neaktīvu slimības stāvokli pēc Ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma skalas (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — ASDAS*), C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) rādītājs mazāks par 1,3).

209 pieaugušie pacienti ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kuri tika definēti kā pacienti, kuri atbilst Starptautiskās spondiloartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS*) aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijiem (bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas kritērijiem AS), ar pozitīvu atradi MRI rezultātos (MRI novērojams aktīvs iekaisums, kas lielā mērā liecina par zarnu kaula locītavas iekaisumu, saistītu ar spondiloartrītu) un/vai pozitīvu hsCRO (definēta kā augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela [hsCRO] $> 3 \text{ mg/l}$), un aktīviem simptomiem, kurus ASDAS CRO novērtē atbilstoši rezultātam, kas ir vienāds ar vai lielāks par 2,1 skrīninga vizītes laikā, 24 nedēļas 1. periodā saņēma atklātu Enbrel 50 mg terapiju vienu reizi nedēļā un stabilu NPL pamatterapiju optimāli panesamā pretiekaisuma līdzekļa devā. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. 24. nedēļā 119 (57%) pacienti sasniedza neaktīvu slimības stāvokli un uzsāka 2. perioda 40 nedēļu terapijas atcelšanas fāzi, kurā viņi pārtrauca etanercepta terapiju, tomēr turpināja lietot NPL pamatterapiju.

Primārais efektivitātes rādītājs bija uzliesmojums (definēts kā *ASDAS* eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), kas bija lielāks par vai vienāds ar 2,1) 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas. Pacienti, kuriem novēroja slimības uzliesmojumu, 12 nedēļas tika atkārtoti ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā (3. periods).

2. periodā to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem novēroja ≥ 1 slimības uzliesmojumu, palielinājās no 22% (25/112) 4. nedēļā līdz 67% (77/115) 40. nedēļā. Kopumā 75% (86/115) pacientu 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas novēroja slimības uzliesmojumu.

Galvenais 2. pētījuma sekundārais mērķis bija noteikt laiku līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas un papildus salīdzināt laiku līdz slimības uzliesmojumam ar laiku līdz uzliesmojumam 1. pētījuma pacientiem, kuri atbilda 2. pētījuma terapijas atcelšanas fāzes uzsākšanas prasībām un turpināja Enbrel terapiju.

Laika perioda mediāna līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 16 nedēļas (95% TI: 13–24 nedēļas). Mazāk nekā 25% pacientu 1. pētījumā, kuriem terapija netika pārtraukta, ekvivalentā 40 nedēļu laikā, tāpat kā 2. pētījuma 2. periodā, novēroja slimības uzliesmojumu. Laiks līdz slimības uzliesmojumam bija statistiski nozīmīgi īsāks pacientiem, kuri pārtrauca Enbrel terapiju (2. pētījums), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu etanercepta terapiju (1. pētījums), $p < 0,0001$.

No 87 pacientiem, kuri uzsāka dalību 3. periodā un kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā, 62% (54/87) sasniedza neaktīvu slimības stāvokli, un 50% no viņiem to sasniedza 5 nedēļu laikā (95% TI: 4–8 nedēļas).

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju ($PASI < 50$ vai *PGA* mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Enbrel efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina Enbrel ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā Enbrel drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza *PASI* 75 (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) punktu skaita uzlabošanos vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma Enbrel devu 25 mg ($n=57$) vai placebo ($n=55$) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. Enbrel tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām Enbrel devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu Enbrel (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma Enbrel 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un

pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma Enbrel devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg Enbrel reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā Enbrel terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti Enbrel terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

Atbildes r-ja (%)	-----2. pētījums-----					-----3. pētījums-----			-----4. pētījums-----			
	Placebo n = 166 12. ned.	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 12. ned.	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 12. ned.	-----Enbrel-----		
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg		50 mg
		2 x ned.		2 x ned.			2 x ned.	2 x ned.		1 x ned.	1 x ned.	
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =	
	162	162	164	164	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	24. ned. ^a		
	12.	24.	12.	24.								
	ned	ned. ^a	ned	ned. ^a								
<i>PASI 50</i>	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83	
<i>PASI 75</i>	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71	
<i>DSGA</i> ^b , izzudis vai gandrīz izzudis	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64	

* $p \leq 0,0001$, salīdzinājumā ar placebo

a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b Statists pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma Enbrel, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza *PASI* uzlabošanās vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija ($PASI \geq 150\%$ no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas Enbrel terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem Enbrel deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju *PASI* 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, *PASI* 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar Enbrel, bija lielāka pacientu ar *PASI* 75 proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot *PASI* 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā Enbrel tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktorus, kas medikām palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret Enbrel

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija neneitralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas punktā tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas punktā bija līdz aptuveni 9%.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediatriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu (< 0,2 mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) Enbrel divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti Enbrel vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārsta un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot Enbrel, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja Enbrel, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja Enbrel, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanās nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatriskie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot Enbrel līdz

10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Enbrel monoterapijas (n=103), Enbrel un metotreksāta kombinācijas (n=294) vai metotreksāta monoterapijas (n=197) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatriem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā vienas grupas pētījumā (n=127) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar Enbrel, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda *ACR Pedi 30* kritērijiem un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja Enbrel, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši Enbrel terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši Enbrel lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja Enbrel, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 *ACR Pedi* komponentiem ar uzlabošanos $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils saskanēja ar pamatpētījumā novēroto.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas Enbrel terapijas iedarbību pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu Enbrel ieteicamās devas samazināšanas ietekmi pēc Enbrel ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā $\text{sPGA} \geq 3$, iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un $\text{PASI} \geq 12$). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg Enbrel (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, $\text{PASI} 75$) īpatsvars Enbrel randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēklveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Enbrel 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "tīrs" vai "minimāls", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA-statists Ārsta vispārējais novērtējums

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma Enbrel 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā Enbrel lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, Enbrel ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēklveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar Enbrel bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar ELISA reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg Enbrel devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un Enbrel divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi $C_{\max}$ 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, $C_{\min}$ 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā ($N=154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($N=148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponeciāla līkne. Etanercepta centrālais izkļiedes tilpums ir 7,6 l, izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, Enbrel farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analīzē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klīrenss un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par Enbrel lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg Enbrel divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriskiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enbrel toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka Enbrel nepiemīt genotoksiska iedarbība. Enbrel kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo graužējiem izveidojās neitralizējošās antivielas.

Enbrel pelēm un žirkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. Enbrel neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pētiķiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrijs hlorīds
L-arginīna hidrohlorīds
Nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

Enbrel var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pildspalvveida pilnšļirce ar ievietotu 25 mg Enbrel pilnšļirci. Šļirce pildspalvas iekšpusē ir gatavota no caurspīdīga I klases stikla ar nerūsējošā tērauda 27. diametra adatu, gumijas adatas uzgali un plastmasas virzuli. Pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kastītē ir 4, 8 vai 24 Enbrel pildspalvveida pilnšļirces un 4, 8 vai 24 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pildspalvveida pilnšļirce ar ievietotu 50 mg Enbrel pilnšļirci. Šļirce pildspalvas iekšpusē ir gatavota no caurspīdīga I klases stikla ar nerūsējošā tērauda 27. diametra adatu, gumijas adatas uzgali un plastmasas virzuli. Pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kastītē ir 2, 4 vai 12 Enbrel pildspalvveida pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Pirms injekcijas Enbrel vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 15 līdz 30 minūtes). Kamēr pildspalvveida pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, adatas uzgalis nav jānoņem. Kontroles lodziņā redzamajam šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Plašāki norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā (skatīt 7. punktu „Lietošanas norādījumi”).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
EU/1/99/126/023
EU/1/99/126/024
EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 3. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 10 mg etanercepta (*etanercept*). Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur etanerceptu 10 mg/ml.

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Pulveris ir balts. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tā nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kas nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Enbrel terapija jāsāk un jāpārtrauc speciālistam ar pieredzi juvenīlā idiopātiskā artrīta un perēkļveida psoriāzes bērniem diagnosticēšanā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Enbrel, jāizsniedz Pacienta informācijas kartīte.

Devas

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi
Deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

10 mg stiprums ir paredzēts bērniem, kuriem parakstīta 10 mg vai mazāka deva. Katrs 10 mg Enbrel flakons jāizlieto vienam pacientam vienā reizē, un flakonā atlikušais daudzums ir jāiznīcina.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, katru nedēļu subkutāni ievadot 0,8 mg/kg lielu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota Enbrel terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Enbrel ievada subkutānas injekcijas veidā. Enbrel pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāizšķīdina 1 ml šķīdinātāja (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā Enbrel flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Sīkāka informācija par jaunu lietošanu vai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Enbrel terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, ir jāveic pirms Enbrel terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Enbrel terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot viensūņņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportūnistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportūnistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Enbrel terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc. Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēts. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Enbrel lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Enbrel terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Enbrel terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta informācijas kartītē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Enbrel terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Enbrel terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā rūpīgi jāizvērtē Enbrel terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Enbrel terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā Enbrel. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Enbrel lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Enbrel pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un

simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacienti, kuriem attīstās HBV infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma Enbrel. Pacienti ar C hepatītu anamnēzē Enbrel jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga Enbrel un anakinra lietošana, salīdzinot ar Enbrel lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Enbrel un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīgi lietojot abataceptu un Enbrel, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojo Enbrel, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Enbrel terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Šķīdinātāja šļirces gumijas uzgaļa vāciņš (noslēgs) satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku), kas var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas personām, kuras ar to rīkojas, vai gadījumos, ja Enbrel tiek ievadīts personām ar zināmu vai iespējamu jutību pret lateksu.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar Enbrel, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacienti, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Enbrel terapija un jāapsver profilaktiska *Varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes

gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tajā skaitā ar Enbrel pēcreģistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā Enbrel, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma Enbrel, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Enbrel terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Enbrel, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma Enbrel, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri Enbrel nesaņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Enbrel terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrāzijas, Enbrel terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Enbrel terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrāzijas apstiprinās, Enbrel terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar Enbrel ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineiopātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineiopātiju, demielinizējošu polineiopātiju un multifokālo motoro neiopātiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu Enbrel terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti.

Ordinējot Enbrel pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā pieaugušiem reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot Enbrel un metotreksāta kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un Enbrel un metotreksāta kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja Enbrel vai metotreksāta monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Enbrel un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Enbrel lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojo Enbrel pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem jāievēro piesardzība. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Enbrel, ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1 %) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par Enbrel lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar Enbrel ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar Enbrel vai placebo, Enbrel nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar Enbrel ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad Enbrel nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot Enbrel pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, netika pierādīta Enbrel efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar Enbrel ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Enbrel nav ieteicams Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc Enbrel lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pretidiabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējās atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma Enbrel, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

Pediatriskiem pacientiem pirms Enbrel terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar Enbrel un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju rādītāju, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar Enbrel vai anakinra monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel un anakinru, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Enbrel un anakinras kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un Enbrel lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja Enbrel, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras lietoja Enbrel vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot Enbrel kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Enbrel terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n=370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n=164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4 95% TI: 1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n=425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n=3497), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekorrigētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*- OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar Enbrel. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Enbrel devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdaiņim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa-zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdaiņim. Tādēļ dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdaiņim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enbrel neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pediātriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediātriskiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu
Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediātriskiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem (skatīt zemāk: Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem). Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediātriskajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vējbakas ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēdoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot Enbrel, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešus ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar Enbrel pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kas 3 mēnešus lietoja Enbrel, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediātriskiem pacientiem ar perēklveida psoriāzi
48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēklveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēklveida psoriāzi.

Pieaugušie

Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekciju vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām Enbrel blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vīzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem Enbrel. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem Enbrel lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vīzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi Enbrel lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti

un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$	Ļoti reti $< 1/10\ 000$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, vienšūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un Legionella)*		B hepatīta reaktivizācija, listerioze
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikoze		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neitropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiskā anēmija*	Hematofāģiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms) [†]
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt Ādas un zemādas audu bojājumi), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāp es			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija, demielinizējoša polineiopātija un multifokāla motora neiopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunkt u)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), erythema multiforme, lihenoidas reakcijas	Toksiskā epidermas nekrolīze	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)*	Drudzis				

*skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

† Skatīt sadaļu „Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenilo idiopātisko poliartikulāru artrītu” iepriekš tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar Enbrel, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar Enbrel un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi (129) dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītajā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar Enbrel ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankilozējošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar Enbrel. Grupā no 2711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskā slimībām, kas ārstēti ar Enbrel, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā Enbrel terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēkļveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar Enbrel ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja Enbrel laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefritu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu Enbrel monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī Enbrel kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka Enbrel un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēkļveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar Enbrel ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fasciīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Enbrel lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enbrel terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15402 pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma Enbrel, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09 %. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēcregistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais

nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija Enbrel grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardiolipīna antivielas, bija līdzīgs gan Enbrel, gan placebo grupā. Enbrel ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (satopamības biežums: retāk). Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma Enbrel un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Enbrel monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $< 1000 \text{ mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētajos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (sastopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētajos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (sastopamības biežums: bieži).

Autoimūnais hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesaņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (satopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (satopamības biežums: retāk).

Pediātriskā populācija

Skatīt „Drošuma profila kopsavilkums” iepriekš tekstā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg Enbrel divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Enbrel antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF- α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādā apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriska receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteīnāzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem, viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem, četriem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem un četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediatriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu ($< 0,2$ mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) Enbrel divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti Enbrel vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot *ACR Pedi 30*, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārstu un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot Enbrel, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja Enbrel, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja Enbrel, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanās nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatriskie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot Enbrel līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Enbrel monoterapijas ($n=103$), Enbrel un metotreksāta kombinācijas ($n=294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatriskiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% pret 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā ($n=127$) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar Enbrel, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda *ACR Pedi 30* kritērijiem un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja Enbrel, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši Enbrel terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši Enbrel lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja Enbrel, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja

iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 *ACR Pedi* komponentiem ar uzlabošanos $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils atbilda novērojumiem pamatpētījumā.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas Enbrel terapijas iedarbību pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu Enbrel ieteicamās devas samazināšanas ietekmi pēc Enbrel ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg Enbrel (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars Enbrel randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Enbrel 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “tīrs” vai “minimāls”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA-statistsks Ārsta vispārējais novērtējums

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma Enbrel 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā Enbrel lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, Enbrel ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar Enbrel bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg un 25 mg Enbrel vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos (%), izmantojot

Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology – ACR*) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un *ACR 50* atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (*ACR 20*: Enbrel 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; *ACR 50*: Enbrel 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ Enbrel, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan *ACR 20*, gan *ACR 50* atbildes reakcijai).

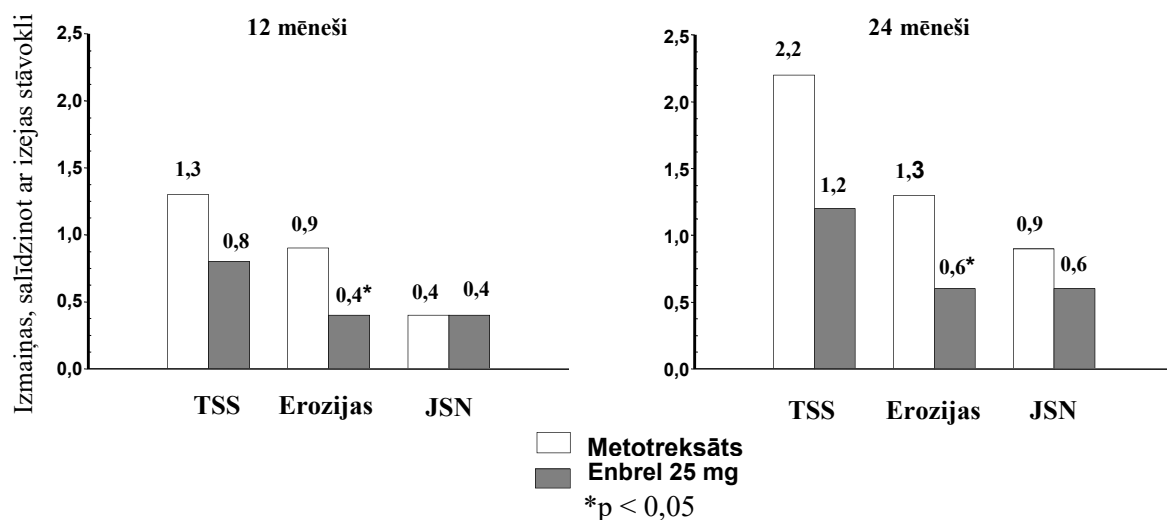
Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma Enbrel, sasniedza *ACR 70* atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja Enbrel, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Enbrel terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem *ACR* kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti *ACR* atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire- HAQ*), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās *HAQ* apakšsadaļās.

Pēc Enbrel lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas Enbrel lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma Enbrel bez pārtraukuma.

Enbrel efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums < 3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg Enbrel devu ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg Enbrel, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais *HAQ* punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg Enbrel deva ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu *HAQ* punktu skaitu (< 0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā, pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. Enbrel 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālo bojājumu nekā 25 mg deva. Enbrel 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp *TSS* un *JSN* nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg Enbrel. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas iildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), un kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar Enbrel monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsāktā Enbrel un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās Enbrel un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas *ACR 20*, *ACR 50* un *ACR 70* atbildes reakcijas un *DAS* un *HAQ* punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs	Metotreksāts (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + metotreksāts (n=231)
ACR atbildes reakcija^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% ^{†,φ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,φ}
DAS			
Punktu skaits izejas stāvoklī ^b	5,5	5,7	5,5
Punktu skaits 52. nedēļā ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}
HAQ			
Izejas stāvoklī	1,7	1,7	1,8
52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score – DAS*) dotas vidējās vērtības.

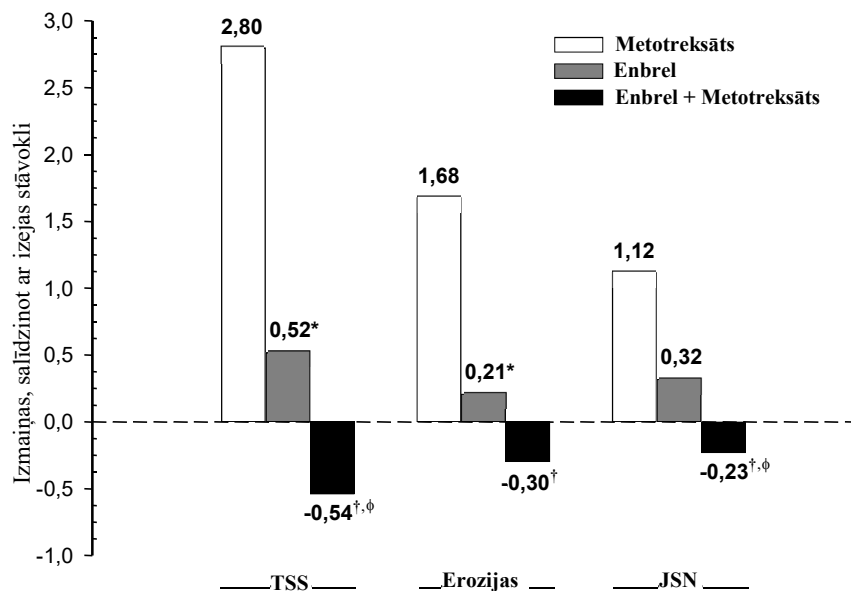
c: Remisija ir definēta kā *DAS* <1,6

Pāru salīdzinājuma p vērtības: [†] = p < 0,05 salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un

$\phi = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka Enbrel grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafikā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar RA, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel ar metotreksātu, † = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un $\phi = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas Enbrel monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks Enbrel un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu RA tika novērtēta Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā. Abu Enbrel dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz RA pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu.

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju ($PASI < 50$ vai PGA mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Enbrel efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina Enbrel ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā Enbrel drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza *PASI* 75 (t.i. Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*) punktu skaita uzlabošanās vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēklveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma Enbrel devu 25 mg (n=57) vai placebo (n=55) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēklveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (*PASI*) novērtēšanas laikā bija 10. Enbrel tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām Enbrel devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu Enbrel (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma Enbrel 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma Enbrel devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg Enbrel reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā Enbrel terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju *PASI* 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti Enbrel terapijas grupā sasniedza *PASI* 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

Atbildes r-ja (%)	-----2. pētījums-----					-----3. pētījums-----			-----4. pētījums-----		
	Placebo n = 166 12. ned.	-----Enbrel-----				Placebo n = 193 12. ned.	-----Enbrel-----		Placebo n = 46 12. ned.	-----Enbrel-----	
		25 mg		50 mg			25 mg	50 mg		50 mg	50 mg
		2 x ned.		2 x ned.			2 x ned.	2 x ned.		1 x ned.	1 x ned.
		n =	n =	n =	n =		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90
	162	162	164	164	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	12. ned.	24. ned. ^a	
	12.	24.	12.	24.							
	ned	ned. ^a	ned	ned. ^a							
<i>PASI 50</i>	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
<i>PASI 75</i>	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
<i>DSGA</i> ^b , izzudis vai gandrīz izzudis	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$, salīdzinājumā ar placebo

^a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

^b Statists pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment – DSGA*). „Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma Enbrel, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza *PASI* uzlabošanos vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta atgriezeniskā reakcija ($PASI \geq 150\%$ no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas Enbrel terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem Enbrel deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju *PASI* 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, *PASI* 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar Enbrel, bija lielāka pacientu ar *PASI* 75 proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot *PASI* 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā Enbrel tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlīnijas faktorus, kas medikām palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret Enbrel

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija neneutralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas punktā tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas punktā bija līdz aptuveni 9%.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar *ELISA* reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī pamatsavienojumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par Enbrel lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg Enbrel divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 mcg/ml. Šīs vidējās koncentrācijas pediatrikiem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

Pieaugušie

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg Enbrel devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un Enbrel divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētiskajā analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija $466 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ un $474 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā ($N=154$) un 25 mg divas reizes nedēļā ($N=148$).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponenciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem

novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, Enbrel farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enbrel toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka Enbrel nepiemīt genotoksiska iedarbība. Enbrel kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošās antivielas.

Enbrel pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. Enbrel neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pētiņiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Mannīts (E421)
Saharoze
Trometamols

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties pēc izšķīdināšanas. Ir pierādīts, ka pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas 6 stundas, uzglabājot to temperatūrā līdz 25°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Enbrel var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs stikla flakons (2 ml, I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, alumīnija pārklājumu un noņemamu plastmasas vāciņu. Enbrel tiek piegādāts ar pilnšļircēm, kas satur ūdeni injekcijām. Šļirces pagatavotas no I klases stikla. Šļirces uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kastītē ir 4 Enbrel flakoni, 4 pilnšļirces ar ūdeni injekcijām, 4 adatas, 4 flakona adapteri un 8 spirta tamponi.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Enbrel pirms lietošanas izšķīdina 1 ml ūdens injekcijām un ievada subkutānas injekcijas veidā. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, viendabīgam, bez pārslām vai daļiņām. Flakonā var būt neliels baltu putu daudzums, tas ir normāli. Enbrel nedrīkst lietot, ja viss pulveris flakonā nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Šādā gadījumā šķīduma pagatavošanai izmantojiet citu flakonu.

Plašāki norādījumi par pagatavošanu un izšķīdinātā Enbrel flakona satura ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/022

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 3. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā

Katrs devu sadalītāja kārtīdžs satur 25 mg etanercepta (*etanercept*).

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā

Katrs devu sadalītāja kārtīdžs satur 50 mg etanercepta (*etanercept*).

Etanercepts ir cilvēka audzēja nekrozes faktora receptora p75 Fc konjugēta olbaltumviela, ko iegūst ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību no Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) zīdītāju gēnu ekspresijas sistēmas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains, viegli iedzeltens vai viegli brūngans.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Enbrel kombinācijā ar metotreksātu ir indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem, tajā skaitā metotreksātu (ja nav kontrindicēts), nav bijusi pietiekama.

Enbrel var lietot monoterapijā gadījumā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmākā terapija ar metotreksātu nav piemērota.

Enbrel ir indicēts arī smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai iepriekš ar metotreksātu neārstētiem pieaugušajiem.

Pierādīts, ka Enbrel viens pats vai kombinācijā ar metotreksātu, palēnina locītavu bojājumu progresēšanas ātrumu, kas tika noteikts rentgenoloģiski, un uzlabo fiziskās funkcijas.

Juvenīls idiopātisks artrīts

Poliartrīta (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējoša oligoartrīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem no 2 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta nepanesība.

Psoriātiskā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz metotreksāta terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Ar entezītu saistītā artrīta ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuriem atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju nav pietiekama vai pierādīta tās nepanesība.

Psoriātisks artrīts

Aktīva un progresējoša psoriātiskā artrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem nav bijusi pietiekama. Pierādīts, ka Enbrel uzlabo fiziskās funkcijas psoriātiskā artrīta pacientiem un palēnina perifēro locītavu bojājumu progresēšanu, kas tika noteikta rentgenoloģiski, pacientiem ar simetrisko poliartikulāro slimības apakštipu.

Aksiālais spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts (AS)

Smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz iepriekš lietotiem standarta terapijas līdzekļiem.

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Smaga neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta ārstēšanai pieaugušajiem, ja ir redzamas iekaisuma pazīmes, par ko liecina paaugstināti C-reaktīvā olbaltuma (CRO) un/vai magnētiskās rezonanses izmeklēšanas (MRI) rezultāti, un nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL).

Perēkļveida psoriāze

Vidēji smagas vai smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pret cita veida sistēmisko terapiju vai tā ir kontrindicēta, vai pacientiem, kuri nepanes cita veida sistēmisko terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēnu un ultravioletos A starus (PUVA) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Perēkļveida psoriāze bērniem

Hroniskas smagas perēkļveida psoriāzes ārstēšana bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma, kuru slimības gaita netiek adekvāti kontrolēta ar citām sistēmiskām terapijām vai fototerapiju vai arī kuri nepanes šīs terapijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Enbrel terapija jāsaņem un jāpārbauda speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenilā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Enbrel, jāizsniedz Pacienta informācijas kartīte.

Enbrel devu sadalītāja kārtīdžs ir pieejams 25 mg un 50 mg devu stiprumos. Citas Enbrel zāļu formas ir pieejamas 10 mg, 25 mg un 50 mg devu stiprumos.

Devas

Reimatoīdais artrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā. Alternatīvi arī 50 mg ievadīšana vienu reizi nedēļā ir droša un efektīva (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Attiecībā uz visām iepriekš minētajām indikācijām, pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 terapijas nedēļu laikā. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientam, kuram atbildes reakcija šajā laika periodā nav radusies.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg Enbrel, ko ievada divas reizes nedēļā, vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Alternatīva lietošanas metode ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam, ja nepieciešams, lietot devu 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā. Ārstēšana ar Enbrel ir jāturpina, līdz tiek sasniegta remisija, pat līdz 24 nedēļām. Dažiem pieaugušajiem pacientiem var būt nepieciešama nepārtraukta terapija ilgāk par 24 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc. Ja ir indicēta atkārtota terapija ar Enbrel, jāievēro tie paši ārstēšanas ilguma nosacījumi. Devai jābūt 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18 – 64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Enbrel devu bērniem nosaka atbilstoši ķermeņa masai. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg, deva precīzi jānosaka mg/kg, izmantojot pulveri un šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai vai pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai (devas specifiskām indikācijām skatīt tālāk). Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg un vairāk, devu var pielāgot, izmantojot fiksētas devas pilnšļirci, pildspalvveida pilnšļirci vai devu sadalītāja kārtidžu.

Enbrel drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Juvenils idiopātisks artrīts

Ieteicamā deva ir 0,4 mg/kg (maksimāli līdz 25 mg vienā devā), ko ievada subkutānas injekcijas veidā divas reizes nedēļā, ievērojot starp devām 3 – 4 dienu intervālu, vai 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā), ievadot vienu reizi nedēļā. Pacientiem, kuriem pēc 4 mēnešiem nenovēro atbildes reakciju, jāapsver terapijas pārtraukšana.

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai ir vairāk piemērota 10 mg flakona zāļu forma.

Oficiāli klīniskie pētījumi bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem nav veikti. Tomēr ierobežoti drošuma dati no pacientu reģistra liecina, ka drošuma profils bērniem vecumā no 2 līdz 3 gadiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma, ja katru nedēļu subkutāni ievada 0,8 mg/kg devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 2 gadiem, juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai.

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

Ieteicamā deva ir 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā līdz 24 nedēļām. Pacientiem, kuriem nenovēro atbildes reakciju pēc 12 nedēļām, ārstēšana jāpārtrauc.

Ja ir nozīmēta atkārtota Enbrel terapija, ir jāievēro iepriekš sniegtie norādījumi par ārstēšanas ilgumu. Devai ir jābūt 0,8 mg/kg (maksimāli līdz 50 mg vienā devā) vienu reizi nedēļā.

Parasti Enbrel nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 6 gadiem, perēkļveida psoriāzes ārstēšanai.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai

Kopējais devu sadalītāja kātridža saturs (0,5 ml 25 mg devas stiprumam vai 1 ml 50 mg devas stiprumam) jāievada, izmantojot SMARTCLIC injekcijas ierīci, kas ir paredzēta tikai subkutānai injekcijai. Piemērotas injekcijas vietas ir vēders, augšstilbi vai - ja injekciju veic aprūpētājs - augšdelmu ārpuses.

Enbrel šķīdums injekcijām devu sadalītāja kātridžā ir paredzēts vienreizējai lietošanai kopā ar SMARTCLIC ierīci. Pēc atbilstošas apmācības par injekcijas veikšanas tehniku pacienti var injicēt sev paši, izmantojot SMARTCLIC ierīci ar vienreiz lietojamu devu sadalītāja kātridžu, ja viņu ārsts uzskata, ka tas ir pacientam piemēroti, un vajadzības gadījumā pacients saņems medicīnisko novērošanu. Ārstam jāpārrunā ar pacientu, kura injekcijas forma ir vispiemērotākā.

Ievadīšanai jāievēro lietošanas norādījumi lietošanas instrukcijas beigās un SMARTCLIC ierīcei pievienotajā lietotāja pamācībā (skatīt 6.6. apakšpunktu). Sīkāka informācija par nejašu lietošanu vai izmaiņām lietošanas grafikā, tajā skaitā izlaistām devām, ir sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Sepse vai tās risks.

Enbrel terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tajā skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, pacienta dokumentācijā skaidri jāieraksta (vai jānorāda) ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientu izmeklēšana, lai konstatētu infekcijas, jāveic pirms Enbrel terapijas, tās laikā un pēc tās, ņemot vērā to, ka etanercepta vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas (diapazonā no 7 līdz 300 stundām).

Enbrel terapijas laikā ziņots par nopietnām infekcijām, sepsi, tuberkulozi un oportūnistiskām infekcijām, tajā skaitā invazīvām sēnīšu infekcijām, listeriozi un legionelozi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs infekcijas izraisīja baktērijas, mikobaktērijas, sēnītes, vīrusi un parazīti (ieskaitot viensūņņus). Dažos gadījumos attiecīgās sēnīšu vai citas oportūnistiskas infekcijas netika diagnosticētas, tādēļ atbilstoša ārstēšana aizkavējās un dažreiz rezultāts bija letāls. Izmeklējot pacientu, lai konstatētu iespējamās infekcijas, jāņem vērā attiecīgo oportūnistisko infekciju (piemēram, endēmisku mikožu) risks.

Pacienti, kuriem Enbrel terapijas laikā attīstās jauna infekcija, rūpīgi jānovēro. Ja pacientam rodas nopietna infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc. Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar hroniskām infekcijām nav vērtēta. Ārstam jāievēro piesardzība, apsverot Enbrel lietošanu pacientiem ar recidivējošām vai hroniskām infekcijām anamnēzē vai blakusslimībām, piemēram, progresējošu vai slikti kompensētu cukura diabētu, kas var veicināt infekciju rašanos.

Tuberkuloze

Enbrel terapijas laikā ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem, tajā skaitā miliāro tuberkulozi un ārpus plaušām lokalizētu tuberkulozi.

Pirms Enbrel terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāveic izmeklēšana attiecībā gan uz aktīvo, gan neaktīvo (latento) tuberkulozi. Šajā izmeklēšanā ir jāiekļauj detalizēta anamnēze, kas ietver personisko tuberkulozes slimības vēsturi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozes slimnieku un iepriekš saņemtu un/vai šobrīd lietotu imūnsupresīvo terapiju. Visiem pacientiem (var ievērot vietējās rekomendācijas) jāveic attiecīgie skrīninga testi, t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma. Šo testu veikšanu ieteicams reģistrēt Pacienta informācijas kartītē. Zāļu izrakstītājiem jāatceras par viltus negatīvu tuberkulīna ādas testu rezultātu risku, it īpaši nopietni slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem.

Ja tiek diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Enbrel terapiju uzsākt nedrīkst. Ja tiek diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, pirms Enbrel terapijas jāuzsāk latentās tuberkulozes ārstēšana ar prettuberkulozes terapiju, kas jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām. Šādā gadījumā rūpīgi jāizvērtē Enbrel terapijas ieguvuma/riska līdzsvars.

Visi pacienti jāinformē, ka viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja Enbrel terapijas laikā vai pēc tam parādās tuberkulozei raksturīgas pazīmes/simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, savārgums/ķermeņa masas zudums, nedaudz paaugstināta temperatūra).

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tajā skaitā Enbrel. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Enbrel lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Enbrel pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Enbrel lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

Ir bijuši ziņojumi par stāvokļa pasliktināšanos pacientiem ar C hepatītu, kuri saņēma Enbrel. Pacientiem ar C hepatītu anamnēzē Enbrel jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Vienlaicīga Enbrel un anakinra lietošana, salīdzinot ar Enbrel lietošanu monoterapijā, paaugstina smagu infekciju un neitropēnijas risku. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums. Tādēļ Enbrel un anakinra kombinācijas lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un Enbrel lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alerģiskas reakcijas

Lietojot Enbrel, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Tika konstatētas tādas alerģiskas reakcijas kā angioedēma un nātrene, kā arī nopietnas reakcijas. Nopietnas alerģiskas vai anafilaktiskas reakcijas gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Enbrel terapija un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Devu sadalītāja kātridža adatas uzgalis satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku), kas var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas personām, kuras ar to rīkojas, vai gadījumos, ja Enbrel tiek ievadīts personām ar zināmu vai iespējamu jutību pret lateksu.

Devu sadalītāja kātridža pilnšļirces adatas uzgalis satur lateksu (sausu dabīgo kaučuku). Pacientiem vai aprūpētājiem pirms Enbrel lietošanas jāsazinās ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu, ja ar adatas uzgali rīkosies vai Enbrel tiks ievadīts personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, var ietekmēt organisma spējas pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā ar 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdu artrītu, kas tika ārstēti ar Enbrel, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas reaģētājšūnu populācijās.

Divi juvenīlā idiopātiskā artrīta pacienti saslima ar vējbakām, un viņiem tika novērotas aseptiska meningīta pazīmes un simptomi, kas izzuda bez sekām. Pacientiem, kuriem ir ciešs kontakts ar vējbaku vīrusu, īslaicīgi jāpārtrauc Enbrel terapija un jāapsver profilaktiska *varicella zoster* imūnglobulīna lietošana.

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista terapiju. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt iespējamu limfomas, leikozes vai citu ļaundabīgu asinsrades vai norobežotu ļaundabīgu audzēju risku ar TNF antagonistu ārstētiem pacientiem. Apsverot TNF antagonistu terapiju pacientiem, kuriem ir bijuši ļaundabīgi audzēji, vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Bērniem, pusaudžiem un jauniešiem (līdz 22 gadu vecumam), kuri ārstēti ar TNF antagonistiem (terapija sāka līdz 18 gadu vecumam ieskaitot), tai skaitā ar Enbrel, pēcreģistrācijas periodā, ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tajā skaitā Enbrel, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC). Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu vēža gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar Enbrel. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

Apvienojot rezultātus, kas iegūti kontrolētos klīniskajos pētījumos, izrādījās, ka pacientiem, kas saņēma Enbrel, NMSC novēroja biežāk nekā kontroles grupās, īpaši pacientiem ar psoriāzi.

Vakcinācija

Enbrel terapijas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas. Dati par sekundāru inficēšanos pēc dzīvo vakcīnu ievadīšanas pacientiem, kuri saņem Enbrel, nav pieejami. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar psoriātisku artrītu 184 pacienti 4. nedēļā saņēma arī multivalentu pneimokoku polisaharīdu vakcīnu. Šajā pētījumā lielākai daļai psoriātiskā artrīta pacientu, kuri saņēma Enbrel, varēja novērot efektīvu B šūnu imūnās atbildes reakciju uz pneimokoku polisaharīdu vakcīnu, bet tās titri bija nedaudz zemāki, salīdzinot ar pacientiem, kuri Enbrel nesauņēma, un dažiem pacientiem titrs bija divas reizes augstāks. Šā novērojuma klīniskā nozīme nav zināma.

Autoantivielu veidošanās

Enbrel terapija var izraisīt autoantivielu veidošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel, retos gadījumos novēroja pancitopēniju un ļoti retos gadījumos – aplastisko anēmiju, dažkārt ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir asins diskrāzijas, Enbrel terapijas laikā jāievēro piesardzība. Visi pacienti un vecāki/aprūpētāji jābrīdina, ka, ja Enbrel terapijas laikā pacientam attīstās pazīmes un simptomi, kas liecina par asins diskrāzijām vai infekcijām (piemēram, pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Šie pacienti nekavējoties jāizmeklē, tajā skaitā jāveic arī pilna asins aina. Ja asins diskrāzijas apstiprinās, Enbrel terapija jāpārtrauc.

Neiroloģiskie traucējumi

Saņemti reti ziņojumi par demielinizācijas radītiem CNS bojājumiem ar Enbrel ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt ir bijuši reti ziņojumi par perifērām demielinizējošām polineiopātijām (ieskaitot Gijēna-Barē sindromu, hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineiopātiju, demielinizējošu polineiopātiju un multifokālo motoru neiopātiju). Lai gan klīniski pētījumi, lai novērtētu Enbrel terapiju pacientiem ar multiplo sklerozi, nav veikti, citu TNF antagonistu klīniskos pētījumos pacientiem ar multiplo sklerozi konstatēts, ka tie paaugstina multiplās sklerozes aktivitāti. Parakstot Enbrel pacientiem ar esošu vai nesen sākušos demielinizējošu slimību vai tiem, kuriem pastāv paaugstināts demielinizējošas slimības attīstības risks, ieteicams rūpīgi izvērtēt riska un ieguvuma attiecību, tajā skaitā veikt neiroloģisko izmeklēšanu.

Kombinēta terapija

Divus gadus ilgā kontrolētā klīniskā pētījumā reimatoīdā artrīta pacientiem, lietojot Enbrel un metotreksātu kombināciju, netika konstatēti negaidīti fakti par zāļu drošumu, un Enbrel un metotreksātu kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja Enbrel vai metotreksātu monoterapijas klīniskajos pētījumos. Pašreiz notiek ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu zāļu kombinācijas drošumu. Enbrel un citu slimību modificējošo pretreimatisma līdzekļu (SMPL) kombinācijas ilgtermiņa lietošanas drošums nav pierādīts.

Enbrel lietošana psoriāzes ārstēšanai kombinācijā ar citiem sistēmiskās terapijas līdzekļiem vai fototerapiju nav pētīta.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu), pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo; šiem pacientiem nav iegūta pietiekama klīniskā pieredze.

Sastrēguma sirds mazspēja

Lietojot Enbrel pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (SSM), ārstiem ir jāievēro piesardzība. Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri lietoja Enbrel, ir ziņots par SSM pasliktināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem. Ir bijuši arī reti (< 0,1%) ziņojumi par pirmreizējiem SSM gadījumiem, tajā skaitā SSM pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds - asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem ir bijuši jaunāki par 50 gadiem. Divi lieli klīniskie pētījumi par Enbrel lietošanu SSM ārstēšanai tika priekšlaicīgi pārtraukti efektivitātes trūkuma dēļ. Lai gan nepārliciecināši, vienā no šiem pētījumiem iegūtie dati liecina par iespējamu SSM pasliktināšanos ar Enbrel ārstētiem pacientiem.

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar Enbrel vai placebo, Enbrel nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar Enbrel ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tātad Enbrel nevajadzētu lietot, lai ārstētu pacientiem alkohola izraisītu hepatītu. Lietojot Enbrel pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildus standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, netika pierādīta Enbrel efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažāda veida ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar Enbrel ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Enbrel nav ieteicams lietot Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

Ir saņemti ziņojumi par hipoglikēmiju pēc Enbrel lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri lieto zāles cukura diabēta ārstēšanai, kā dēļ dažiem no viņiem bija jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta 3. fāzes pētījumos nav novērotas nevēlamu blakusparādību, smagu nevēlamu blakusparādību un smagu infekciju vispārējas atšķirības 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri saņēma Enbrel, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem. Tomēr jāievēro piesardzība, ārstējot gados vecākus pacientus, un īpaša uzmanība jāpievērš tam, vai nerodas infekcijas.

Pediātriskā populācija

Vakcinācija

Pediātriskiem pacientiem pirms Enbrel terapijas uzsākšanas ieteicams saņemt visas nepieciešamās vakcīnas atbilstoši pašreizējām vakcinācijas vadlīnijām, ja tas iespējams (skatīt „Vakcinācija” iepriekš tekstā).

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā. Pacientus ar zema satura nātrija daudzumu diētā, var informēt, ka šīs zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pieaugušiem pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi ar Enbrel un anakinru, novēroja lielāku nopietnu infekciju biežumu, nekā pacientiem, kurus ārstēja tikai ar Enbrel vai anakinra monoterapiju (vēsturiski dati).

Turklāt, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kas pamatterapijā saņēma metotreksātu, nopietnas infekcijas (7%) un neitropēniju biežāk novēroja tiem pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel un anakinra, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar Enbrel (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Enbrel un anakinra kombinācijai nav pierādīts lielāks klīniskais ieguvums, tādēļ tā nav ieteicama.

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga abatacepta un Enbrel lietošana izraisīja nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamības palielināšanos. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam pievienoja Enbrel, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kuras lietoja Enbrel vai sulfasalazīna monoterapiju. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Gadījumi, kuros mijiedarbību nenovēro

Klīniskajos pētījumos mijiedarbība netika novērota, lietojot Enbrel kopā ar glikokortikoidiem, salicilātiem (izņemot sulfasalazīnu), nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), pretsāpju līdzekļiem vai metotreksātu. Ieteikumus par vakcināciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

Pētījumos ar metotreksātu, digoksīnu vai varfarīnu nav novērota klīniski būtiska farmakokinētiska zāļu mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai izvairītos no grūtniecības Enbrel terapijas laikā un trīs nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Ar žurkām un truši veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai (n = 370) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai (n = 164) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4; 95% TI:

1,0–5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kurā salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā (n = 425), un sievietēm, kuras lietoja nebioloģiskas zāles (n = 3497), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekorrigētā izredžu attiecība [*crude odds ratio* – OR] = 1,22; 95% TI: 0,79–1,90; pielāgotā OR = 0,96; 95% TI: 0,58–1,60 pēc pielāgošanas valstij, mātes slimībai, iepriekš dzimušu bērnu skaitam, mātes vecumam un smēķēšanai agrīnas grūtniecības laikā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušu bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Etanercepts šķērso placentu un ir konstatēts to zīdaiņu serumā, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar Enbrel. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma, tomēr zīdaiņi var tikt pakļauti paaugstinātam infekcijas riskam. Parasti dzīvo vakcīnu ievadīšana zīdaiņiem 16 nedēļas pēc pēdējās Enbrel devas ievadīšanas mātei nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Pēc tā subkutānas ievadīšanas žurkām laktācijas periodā etanercepts izdalījās pienā un tika konstatēts arī mazuļu serumā. Ierobežota informācija no zinātniskās literatūras publikācijām liecina, ka etanercepts nelielā daudzumā ir konstatēts mātes pienā cilvēkam. Etanercepta lietošanu bērna barošanas ar krūti laikā var apsvērt, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Lai gan sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotam zīdaiņim būs neliela, jo etanercepts lielā mērā noārdās kuņģa un zarnu traktā, ir pieejami ierobežoti dati par sistēmisko iedarbību ar krūti barotam zīdaiņim. Tādēļ dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) ievadīšanu ar krūti barotam zīdaiņim laikā, kamēr māte saņem etanerceptu, var apsvērt 16 nedēļas pēc bērna barošanas ar krūti pārtraukšanas (vai agrāk, ja etanercepta līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms).

Fertilitāte

Preklīnisko pētījumu dati par etanercepta perinatālo un postnatālo toksicitāti, ietekmi uz auglību un vispārīgajām vairošanās spējām nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enbrel neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir reakcijas injekcijas vietā (piemēram, sāpes, pietūkums, nieze, apsārtums un asiņošana injekcijas vietā), infekcijas (piemēram, augšējo elpceļu infekcijas, bronhīts, urīnpūšļa infekcijas un ādas infekcijas), galvassāpes, alerģiskas reakcijas, autoantivielu veidošanās, nieze un drudzis.

Ziņots arī par nopietnām Enbrel blakusparādībām. TNF antagonisti, piemēram, Enbrel, ietekmē imūno sistēmu, un to lietošana var ietekmēt organisma aizsargspējas pret infekcijām un vēzi. Nopietnas infekcijas skar mazāk nekā 1 no 100 pacientiem, kuri saņem Enbrel. Saņemti ziņojumi par letālām un dzīvībai bīstamām infekcijām un sepsi. Ziņots arī par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem Enbrel lietošanas laikā, tajā skaitā krūts, plaušu, ādas un limfmezglu vēzi (limfomu).

Saņemti arī ziņojumi par nopietnām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām blakusparādībām, tajā skaitā reti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi Enbrel lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā.

Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam (pacientu skaits, kuriem varētu attīstīties reakcija), izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$	Ļoti reti $< 1/10\ 000$	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, vienšūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un <i>Legionella</i>)*		B hepatīta reaktivizācija, listerioze
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīgā melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikozē		Merkela šūnu vēzis (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leukopēnija, neitropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiskā anēmija*	Hematofāgiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)*
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt „Ādas un zemādas audu bojājumi”), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tajā skaitā vaskulīts ar pozitīvu antineitrofilo leukocītu citoplazmas antivielu testu)	Smagas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas (tajā skaitā angioedēma, bronhu spazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			Demielinizējošas CNS pārmaiņas, kas liecina par multiplo sklerozi, vai lokāli demielinizācijas procesi, piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši traucējumi, tajā skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija, demielinizējoša polineiopātija un multifokāla motora neiopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampju lēkmes		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			Iekaisīga zarnu slimība			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija*	Autoimūns hepatīts*		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi	Angioedēma, psoriāze (tajā skaitā jauns saslimšanas gadījums vai progresējoša psoriāze, un pustulas, galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, psoriāzei līdzīgi izsitumi	Stīvensa-Džonsona sindroms, ādas vaskulīts (tajā skaitā paaugstinātas jutības izraisīts vaskulīts), <i>erythema multiforme</i> , lihenoidas reakcijas	Toksiskā epidermas nekrolīze	
Skeleta-muskuļu un saistaudu				Sarkanās vilkēdes ādas forma, subakūta sarkanās vilkēdes ādas		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
sistēmas bojājumi				forma, sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Glomerulonefrīts		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumu veidošanās, eritēma, nieze, sāpes, pietūkums)*	Drudzis				

*skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

4114 reimatoīdā artrīta pacientiem, kas klīniskajos pētījumos aptuveni 6 gadus tika ārstēti ar Enbrel, tajā skaitā 231 pacientam, kas 2 gadu aktīvi kontrolētā pētījumā tika ārstēti ar Enbrel un metotreksāta kombināciju, tika novēroti simts divdesmit deviņi dažāda veida jaunu ļaundabīgo audzēju gadījumi. Šajos klīniskajos pētījumos novērotais ļaundabīgo audzēju rādītājs un sastopamība bija līdzīgi plānotajam pētītājā populācijā. Kopumā tika ziņots par 2 ļaundabīgu audzēju gadījumiem klīniskajos pētījumos, kas ilga divus gadus un kuros tika iekļauti 240 ar Enbrel ārstēti psoriātiska artrīta pacienti. Klīniskajos pētījumos, kas ilga vairāk kā divus gadus, ziņots par 6 ļaundabīgu audzēju gadījumiem 351 ankilozejošā spondilīta pacientam, kas tika ārstēti ar Enbrel. Grupā no 2711 perēkļveida psoriāzes pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel dubultmaskētos un atklātos pētījumos, kuri ilga līdz 2,5 gadiem, tika ziņots par 30 ļaundabīgo audzēju gadījumiem un 43 nemelanomas ādas vēža gadījumiem.

Grupā no 7416 pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozejošā spondilīta un psoriāzes klīniskajos pētījumos, tika ziņots par 18 limfomas gadījumiem.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par dažādiem ļaundabīgiem audzējiem (tajā skaitā krūts un plaušu vēzi un limfomu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā

Pacientiem ar reimatiskām slimībām, kas ārstēti ar Enbrel, bija nozīmīgi lielāka reakciju sastopamība injekcijas vietā, salīdzinot ar placebo grupu (36% salīdzinājumā ar 9%). Reakcijas injekcijas vietā parasti radās pirmā terapijas mēneša laikā. To vidējais ilgums bija apmēram 3 – 5 dienas. Vairumā gadījumu reakcijas injekcijas vietā Enbrel terapijas grupā neārstēja, un vairums pacientu, kuriem nozīmēja ārstēšanu, saņēma lokālas darbības līdzekļus, piemēram, kortikosteroīdus, vai perorālus antihistamīna līdzekļus. Dažiem pacientiem veidojās atkārtotas reakcijas injekcijas vietā, kas izpaudās kā ādas reakcija pēdējās injekcijas vietā vienlaikus ar reakcijām iepriekš veikto injekciju vietās. Šīs reakcijas parasti bija īslaicīgas un terapijas laikā neatkārtojās.

Kontrolētos pētījumos pacientiem ar perēkļveida psoriāzi reakcijas injekcijas vietā pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā novēroja apmēram 13,6% ar Enbrel ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,4% pacientu placebo grupā.

Nopietnas infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos nenovēroja smagu infekciju (letālu, dzīvībai bīstamu vai tādu, kuriem nepieciešama hospitalizācija vai intravenoza antibiotiku lietošana) sastopamības palielināšanos. Nopietnas infekcijas novēroja 6,3% reimatoīdā artrīta pacientu, kuri lietoja Enbrel laika posmā līdz 48 mēnešiem. Šādas infekcijas ietvēra abscesu (dažādās vietās), bakterēmiju, bronhītu, bursītu, celulītu, holecistītu, caureju, divertikulītu, endokardītu (iespējamu), gastroenterītu, B hepatītu, *herpes zoster* infekciju, čūlas uz kājām, mutes dobuma infekciju, osteomielītu, otītu, peritonītu, pneimoniju, pielonefrītu, sepsi, septisku artrītu, sinusītu, ādas infekciju, ādas čūlas, urīnceļu infekciju, vaskulītu un brūču infekciju. 2 gadus ilgā aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā pacienti saņēma vai nu Enbrel monoterapiju, metotreksāta monoterapiju, vai arī Enbrel kombinācijā ar metotreksātu, nopietnu infekciju rādītājs visās grupās bija līdzīgs. Tomēr nevar izslēgt iespēju, ka Enbrel un metotreksāta kombinācijas lietošana var būt saistīta ar palielinātu infekciju rādītāju.

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kurus ārstēja ar Enbrel, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo perēkļveida psoriāzes ārstēšanai. Nopietnas infekcijas ar Enbrel ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts fascīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultmaskētos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

Enbrel lietošanas laikā ziņots par smagām un letālām infekcijām; ierosinātāji, par kuriem saņemti ziņojumi, ir baktērijas, mikobaktērijas (tajā skaitā tuberkulozes), vīrusi un sēnītes. Dažas infekcijas radās dažu nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas pacientiem, kuri bez reimatoīdā artrīta slimo arī ar blakusslimībām (piemēram, cukura diabētu, sastrēguma sirds mazspēju, aktīvu vai hronisku infekciju anamnēzē) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Enbrel terapija var palielināt mirstību pacientiem ar diagnosticētu sepsi.

Saistībā ar Enbrel lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, ieskaitot invazīvas sēnīšu, parazitāras (tajā skaitā viensūņņu), vīrusu (tajā skaitā *herpes zoster*), baktēriju (tajā skaitā listērijas un legionelas) un atipiskas mikobaktēriju infekcijas. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15 402 pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma Enbrel, oportūnistisku infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības korigētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Pēc reģistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvas sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

Pieaugušiem pacientiem vairākos laika punktos pārbaudīja autoantivielu veidošanos serumā. Vērtējot antinukleāro antivielu (ANA) rašanos, procentuāli vairāk reimatoīdā artrīta pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas ANA ($\geq 1:40$), bija Enbrel grupā (11%), salīdzinot ar placebo grupu (5%). Procentuāli vairāk bija arī pacientu, kuriem veidojās jaunas pozitīvas antivielas pret DNS dubultspirāli, nosakot ar radioimunoloģisko testu (15% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 4% placebo grupā) un nosakot ar *Crithidia luciliae* testu (3% Enbrel grupā salīdzinājumā ar 0 placebo grupā). Pacientu skaits, kuriem veidojās antikardiolipīna antivielas, bija līdzīgs gan Enbrel, gan placebo grupā. Enbrel ilgstošas terapijas ietekme uz autoimūnu slimību rašanos nav zināma.

Saņemti reti ziņojumi par pacientiem, tajā skaitā pacientiem ar pozitīvu reimatoīdo faktoru, kuriem kopā ar sarkanai vilkēdei līdzīgo sindromu vai izsitumiem, kas klīniski vai pēc biopsijas datiem atbilda subakūtai sarkanās vilkēdes ādas formai vai diskveida sarkanai vilkēdei, izveidojušās citas autoantivielas.

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par pancitopēniju un aplastisko anēmiju, kas dažos gadījumos beidzās letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesāņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,06% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, intersticiālas plaušu slimības biežums (gadījumu proporcija) bija 0,47% (sastopamības biežums: retāk). Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību (tajā skaitā pneimonītu un plaušu fibrozi), kas dažos gadījumos beidzās letāli.

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma Enbrel un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma Enbrel monoterapiju, un 2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $<1000/\text{mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

Kontrolētu etanercepta klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos visu indikāciju gadījumā paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas (nevēlamā blakusparādība) biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesāņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,54% (sastopamības biežums: retāk). Kontrolētu klīnisko pētījumu dubultmaskētos periodos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, paaugstinātas aknu enzīmu koncentrācijas biežums (gadījumu proporcija) bija 4,18% (sastopamības biežums: bieži).

Autoimūns hepatīts

Kontrolētos etanercepta klīniskajos pētījumos visu indikāciju gadījumā autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, nesāņemot vienlaicīgi metotreksātu, bija 0,02% (sastopamības biežums: reti). Kontrolētos klīniskajos pētījumos, kad tika atļauta vienlaicīga ārstēšana ar etanerceptu un metotreksātu, autoimūnā hepatīta biežums (gadījumu proporcija) bija 0,24% (sastopamības biežums: retāk).

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Kopumā nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Atšķirības no pieaugušajiem un citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem vecumā no 2 līdz 18 gadiem klīniskajos pētījumos novērotās infekcijas parasti bija vieglas un vidēji smagas un līdzīgas tām, kādas parasti novēro ambulatorajā pediatrikajā populācijā. Nopietnas nevēlamās blakusparādības, par kurām saņemti ziņojumi, bija šādas: vājības ar aseptiska meningīta pazīmēm un simptomiem, kas izzuda bez sekām (skatīt arī 4.4. apakšpunktu), apendicīts, gastroenterīts, depresija/personības traucējumi, ādas čūla, ezofagīts/gastrīts, A grupas streptokoku izraisīts septisks šoks, 1. tipa cukura diabēts un mīksto audu un pēdoperācijas brūču infekcija.

Vienā pētījumā bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu 43 no 69 (62%) bērniem 3 mēnešu laikā (1. daļa, atklāts pētījums), lietojot Enbrel, attīstījās infekcija; 58 pacientiem, kas pabeidza 12 mēnešus ilgo atklāto pētījuma pagarinājumu, infekciju sastopamības biežums un smaguma pakāpe bija līdzīga. Nevēlamo blakusparādību veids un biežums juvenīlā idiopātiskā artrīta pacientiem bija līdzīgs kā pētījumos ar Enbrel pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, un tās lielākoties bija vieglas. 69 pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu, kas 3 mēnešus lietoja Enbrel, dažas nevēlamas blakusparādības novēroja biežāk, salīdzinot ar 349 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu. Šīs nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (19% pacientu, 1,7 gadījumi uz pacientgadu), slikta dūša (9%, 1,0 gadījums uz pacientgadu), sāpes vēderā (19%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu) un vemšana (13%, 0,74 gadījumi uz pacientgadu).

Klīniskos pētījumos pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu ir saņemti 4 ziņojumi par makrofāgu aktivācijas sindromu.

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

48 nedēļas ilgā pētījumā 211 bērniem vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar perēkļveida psoriāzi, ziņotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas iepriekšējos pētījumos pieaugušajiem ar perēkļveida psoriāzi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar reimatoīdo artrītu nekonstatēja no devas atkarīgu toksicitāti. Lielākā deva, kas novērtēta, bija intravenoza 32 mg/m² piesātinošā deva, pēc kuras subkutāni ievadīja 16 mg/m² devu divas reizes nedēļā. Viens pacients ar reimatoīdo artrītu kļūdaini ievadīja sev subkutāni 62 mg Enbrel divas reizes nedēļā 3 nedēļas bez nevēlamu blakusparādību attīstības. Enbrel antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNFα) inhibitori, ATK kods: L04AB01

Audzēja nekrozes faktors (TNF) ir galvenais citokīns, kas piedalās reimatoīdā artrīta iekaisuma procesā. Paaugstināts TNF līmenis tika konstatēts arī psoriātiskā artrīta pacientu sinoviālajā šķidrumā un psoriātiskajos ādas bojājumos, kā arī ankilozējošā spondilīta pacientu serumā un sinoviālajos audos. Perēkļveida psoriāzes gadījumā iekaisuma šūnu, tajā skaitā T šūnu, infiltrācijas process izraisa TNF līmeņa paaugstināšanos psoriātiskajā bojājumā, salīdzinot ar tā līmeni neskartajā ādas apvidū. Etanercepts konkurējoši inhibē TNF saistīšanos pie tā receptoriem uz šūnas virsmas un tādējādi nomāc TNF bioloģisko aktivitāti. TNF un limfotoksīns ir iekaisumu veicinoši citokīni, kas saistās ar diviem dažādiem šūnas virsmas receptoriem – 55 kilodaltonu (p55) un 75 kilodaltonu (p75) audzēja nekrozes faktora receptoriem (TNFR). Abi TNFR organismā dabiski pastāv gan ar membrānu saistītā, gan šķīstošā veidā. Uzskata, ka TNF bioloģisko aktivitāti regulē šķīstošie TNFR.

TNF un limfotoksīns pastāv galvenokārt homotrimēru veidā, un to bioloģiskā aktivitāte atkarīga no krusteniskas saistīšanās ar šūnas virsmas TNFR. Dimēriskiem šķīstošiem receptoriem, piemēram, etanerceptam, ir lielāka afinitāte pret TNF, salīdzinot ar monomēriskiem receptoriem, un tie izteikti spēcīgāk konkurējoši inhibē TNF saistīšanos ar tā šūnu receptoriem. Izmantojot imūnglobulīna Fc vietu par saistošo elementu dimēriskā receptora konstrukcijā, tiek nodrošināts ilgāks seruma eliminācijas pusperiods.

Darbības mehānisms

Daudzus no reimatoīdā artrīta un ankilozējošā spondilīta locītavu bojājumiem un ādas bojājumus perēkļveida psoriāzes gadījumā izraisa iekaisumu veicinošo mediatoru molekulas, kuras ir TNF kontrolētas sistēmas sastāvdaļa. Uzskata, ka etanercepta darbības mehānisms ir TNF saistīšanās pie šūnu virsmas TNFR konkurējoša inhibēšana, novēršot TNF mediēto šūnu atbildes reakciju TNF bioloģiskas inaktivēšanas dēļ. Etanercepts var arī modulēt bioloģiskās atbildes reakcijas, ko kontrolē

papildu molekulas (piemēram, citokīni, adhēzijas molekulas vai proteināzes), kuru darbību ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā apkopoti dati no četriem randomizētiem, kontrolētiem reimatoīdā artrīta pētījumiem pieaugušajiem, viena psoriātiskā artrīta pētījuma pieaugušajiem, viena ankilozējošā spondilīta pētījuma pieaugušajiem, diviem neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta pētījumiem pieaugušajiem, četriem perēkļveida psoriāzes pētījumiem pieaugušajiem, trijiem juvenīlā idiopātiskā artrīta pētījumiem un viena perēkļveida psoriāzes pētījuma pediatriem pacientiem.

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu (bet ne vairāk kā četriem) slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg vai 25 mg Enbrel vai placebo devas ievadīja subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šā kontrolētā pētījuma rezultātus izteica kā reimatoīdā artrīta procentuālo uzlabošanos, izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology* – ACR) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas biežāk novēroja pacientiem, kas 3 un 6 mēnešus tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (ACR 20: Enbrel 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; ACR 50 Enbrel 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ Enbrel, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan ACR 20, gan ACR 50 atbildes reakcijai).

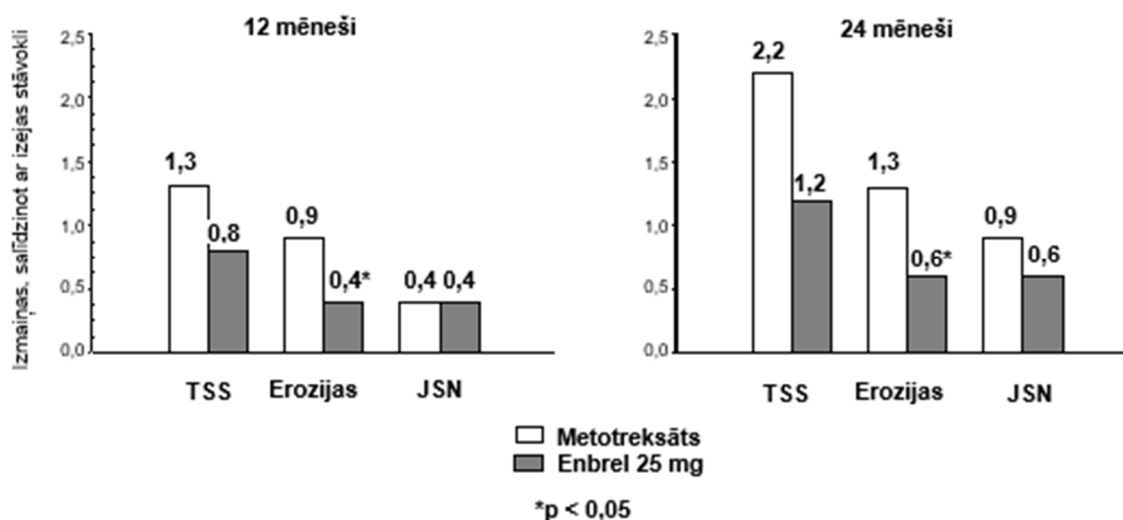
Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma Enbrel, sasniedza ACR 70 atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kas lietoja Enbrel, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1 – 2 nedēļu laikā pēc terapijas sākšanas un gandrīz vienmēr to novēroja pēc 3 mēnešiem. Novēroja no devas atkarīgu atbildes reakciju – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Enbrel terapija bija nozīmīgi labāka pēc visiem ACR kritēriju komponentiem, salīdzinot ar placebo, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma. Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ), kas ietvēra darbnespējas, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārīgā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, salīdzinot ar kontrolgrupas pacientiem, pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās.

Pēc Enbrel lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkal atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kas Enbrel lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma Enbrel bez pārtraukuma.

Enbrel efektivitāte tika salīdzināta ar metotreksāta efektivitāti randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kur kā primārais mērķa kritērijs 632 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu (slimības ilgums <3 gadi), kas nekad nav saņēmuši metotreksātu, bija maskētas radioloģiskas izmeklēšanas. 10 mg vai 25 mg Enbrel devu ievadīja subkutāni (s.c.) divas reizes nedēļā līdz 24 mēnešiem. Metotreksāta devu palielināja no 7,5 mg nedēļā līdz maksimāli 20 mg nedēļā pirmo 8 pētījuma nedēļu laikā un turpināja lietot līdz 24 mēnešiem. Klīniskā uzlabošanās, tajā skaitā iedarbības sākums 2 nedēļu laikā, lietojot 25 mg Enbrel, bija līdzīga kā iepriekšējos pētījumos un saglabājās laika posmā līdz 24 mēnešiem. Izejas stāvoklī pacientiem bija vidēji izteikta darbnespēja, vidējais HAQ punktu skaits bija 1,4 – 1,5. Ārstēšana ar 25 mg Enbrel deva ievērojamu uzlabošanos pēc 12 mēnešiem, aptuveni 44% pacientu sasniedza normālu HAQ punktu skaitu (<0,5). Šis ieguvums saglabājās pētījuma 2. gadā.

Šajā pētījumā locītavu strukturālo bojājumu vērtēja radioloģiski un izteica kā izmaiņas kopējā Šarpa novērtējuma punktu skaitā (*Total Sharp Score – TSS*) un to komponentos, eroziju novērtējuma punktu skaitā un locītavas spraugas sašaurināšanās novērtējuma punktu skaitā (*Joint Space Narrowing Score – JSN*). Plaukstu/plaukstu locītavu un pēdu radioloģiskos izmeklējumus veica pētījuma sākumā un pēc 6, 12 un 24 mēnešiem. Enbrel 10 mg deva mazāk ietekmēja strukturālos bojājumus nekā 25 mg deva. Enbrel 25 mg deva bija ievērojami pārāka par metotreksātu, vērtējot pēc eroziju novērtējuma punktu skaita pēc 12 un 24 mēnešiem. Atšķirība starp TSS un JSN nebija statistiski nozīmīga starp metotreksātu un 25 mg Enbrel. Rezultāti attēloti grafikā.

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar < 3 gadus ilgu RA



Citā aktīvi kontrolētā, dubultmaskētā, randomizētā pētījumā 682 pieaugušiem pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kas iildzis no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (mediāna 5 gadi), kuriem novērota neapmierinoša atbildes reakcija pret vismaz vienu no slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL), izņemot metotreksātu, tika salīdzināta klīniskā efektivitāte, drošums un radioloģiskā slimības progresēšana, ārstējot ar Enbrel monoterapiju (25 mg divas reizes nedēļā), metotreksāta monoterapiju (7,5 līdz 20 mg nedēļā, devas mediāna 20 mg) un vienlaicīgi uzsāktā Enbrel un metotreksāta kombināciju.

Pacientiem kombinētās Enbrel un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas un DAS un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk). Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: Enbrel, metotreksāta un enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs	Metotrexats (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotrexats (n = 231)
ACR atbildes reakcija^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Punktu skaits izejas stāvoklī ^b	5,5	5,7	5,5

Klīniskās efektivitātes rezultāti 12. mēnesī: Enbrel, metotreksāta un enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem

Mērķa kritērijs	Metotreksāts (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + metotreksāts (n = 231)
Punktu skaits 52. nedēļā ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
Remisija ^c	14%	18%	37% ^{†,φ}

HAQ

Izejas stāvoklī	1,7	1,7	1,8
52. nedēļā	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Pacienti, kuri nepabeidza pilnu 12 mēnešu pētījumu, klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

b: Slimības aktivitātes punktu skaitam (*Disease Activity Score – DAS*) dotas vidējās vērtības.

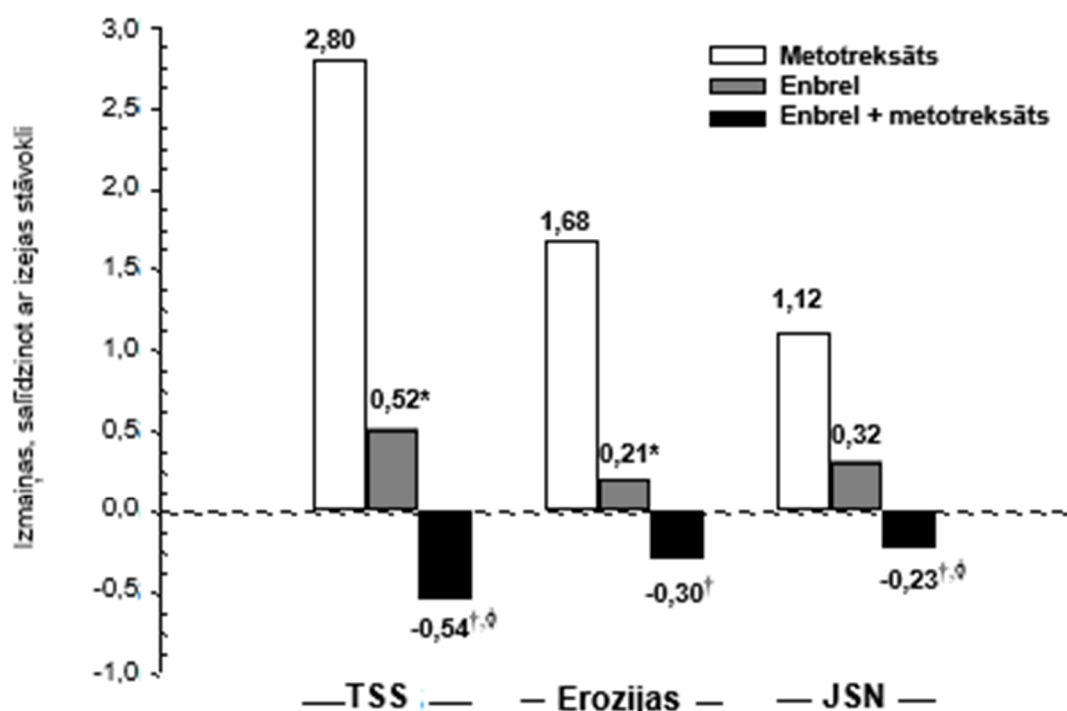
c: Remisija ir definēta kā $DAS < 1,6$

Pāru salīdzinājuma p vērtības: $† = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un

$φ = p < 0,05$ salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel.

Radioloģiskā slimības progresēšana 12. mēnesī bija būtiski mazāka Enbrel grupā, salīdzinot ar metotreksāta grupu, bet kombinētās terapijas rādītāji bija būtiski labāki par jebkuru monoterapiju, samazinot radioloģisko progresēšanu (skatīt grafikā zemāk).

Radioloģiskā slimības progresēšana: Enbrel, metotreksāta un Enbrel kombinācijas ar metotreksātu salīdzinājums pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kas ilgst no 6 mēnešiem līdz 20 gadiem (12 mēnešu rezultāti)



Pāru salīdzinājuma p vērtības: * = $p < 0,05$ salīdzinot Enbrel ar metotreksātu, $† = p < 0,05$, salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar metotreksātu un $φ = p < 0,05$, salīdzinot Enbrel + metotreksāts ar Enbrel

Pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas Enbrel un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar Enbrel monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas Enbrel monoterapijas priekšrocības, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju, novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 24 mēnešiem bija lielāks Enbrel un metotreksāta kombinācijas grupā, salīdzinot ar Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupu (attiecīgi 62%, 50% un 36%, $p < 0,05$). Atšķirības starp Enbrel monoterapijas un metotreksāta monoterapijas grupām arī bija būtiskas ($p < 0,05$). No pacientiem, kuri pētījuma laikā pabeidza pilnu 24 mēnešu terapijas kursu, progresēšanu nenovēroja attiecīgi 78%, 70% un 61%.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 420 pacientiem ar aktīvu reimatoīdo artrītu tika novērtēta Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) vienu reizi nedēļā lietošanas efektivitāte un drošums. Šajā pētījumā 53 pacienti saņēma placebo, 214 pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā un 153 pacienti saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā. Abu Enbrel dozēšanas shēmu drošuma un efektivitātes profils bija līdzīgs, salīdzinot ietekmi uz reimatoīdo artrītu pazīmēm un simptomiem 8. nedēļā; 16. nedēļā iegūtie dati neliecināja par abu dozēšanas shēmu līdzvērtīgumu. Tika konstatēts, ka Enbrel 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Enbrel efektivitāte tika noteikta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal* – DIP); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā. Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kas saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo tika ievadīti subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultmaskētā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

Klīniskās atbildes reakcijas tika izteiktas kā pacientu procentuālais īpatsvars, kas sasniedza ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakciju, un Psoriātiskā artrīta atbildes reakcijas kritēriju (*Psoriatic Arthritis Response Criteria* – PsARC) uzlabošanās (%). Rezultāti apkopoti turpmāk attēlotajā tabulā.

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā		
	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija		
ACR 20		
3. mēnesis	15	59 ^b
6. mēnesis	13	50 ^b
ACR 50		
3. mēnesis	4	38 ^b
6. mēnesis	4	37 ^b
ACR 70		
3. mēnesis	0	11 ^b
6. mēnesis	1	9 ^c
PsARC		
3. mēnesis	31	72 ^b

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n = 104	Enbrel ^a n = 101
Psoriātiskā artrīta atbildes reakcija		
6. mēnesis	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel subkutāni divas reizes nedēļā

b: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri saņēma Enbrel, klīniska atbildes reakcija bija acīmredzama jau pirmās vizītes laikā (pēc 4 nedēļām), un tā saglabājās visu 6 ārstēšanās mēnešu laikā. Enbrel bija būtiski pārāks visos slimības aktivitātes mērījumos ($p < 0,001$), salīdzinot ar placebo, un atbildes reakcijas bija līdzīgas gan lietojot vienlaicīgi metotreksāta terapiju, gan bez tās. Psoriātiskā artrīta pacientu dzīves kvalitāte tika izvērtēta katrā laika punktā, izmantojot HAQ darbnespējas indeksu. Psoriātiskā artrīta pacientiem, kas tika ārstēti ar Enbrel, darbnespējas indekss visos laika punktos bija būtiski labāks salīdzinājumā ar placebo grupu ($p < 0,001$).

Psoriātiskā artrīta pētījumā novērtēja radiogrāfiskās izmaiņas. Plaukstu un plaukstu locītavu radioloģiskos izmeklējumus veica izejas stāvoklī un 6., 12. un 24. mēnesī. Modificētais TSS pēc 12. mēnešiem ir attēlots tabulā. Analīzē, kurā visus pacientus, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca dalību pētījumā, uzskatīja par pacientiem ar slimības progresēšanu, pacientu bez slimības progresēšanas (TSS izmaiņas $\leq 0,5$) procentuālais īpatsvars pēc 12 mēnešiem bija lielāks Enbrel grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 73% un 47%, $p \leq 0,001$). Enbrel ietekme uz radiogrāfisko progresēšanu saglabājās pacientiem, kuri ārstēšanu turpināja otrajā gadā. Perifēro locītavu bojājumu palēnināšanos novēroja pacientiem ar poliartrikulu simetrisku locītavu bojājumu.

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā Šarpa novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar izejas stāvokli

	Placebo (n = 104)	Etanercepts (n = 101)
Laiks		
12. mēnesis	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SK = standarta kļūda.

a. $p = 0,0001$.

Enbrel terapija uzlaboja fiziskās funkcijas dubultmaskētā periodā, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

Dati par Enbrel efektivitāti pacientiem ar ankilozējošām spondilītu līdzīgām un *arthritis mutilans* psoriātiskām artropātijām nav pietiekami nelielā pētīto pacientu skaita dēļ.

Pētījumi psoriātiska artrīta pacientiem, lietojot dozēšanas shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā, nav veikti. Pierādījumi par dozēšanas shēmas vienu reizi nedēļā efektivitāti šajā pacientu populācijā pamatojās uz pētījuma datiem pacientiem ar ankilozējošo spondilītu.

Pieaugušie pacienti ar ankilozējošu spondilītu

Enbrel efektivitāte ankilozējošā spondilīta pacientiem tika noteikta 3 randomizētos, dubultmaskētos pētījumos, kur Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā salīdzināja ar placebo. Kopā tika iesaistīts 401 pacients, no kuriem 203 tika ārstēti ar Enbrel. Lielākajā no šiem pētījumiem (n = 277) tika iesaistīti pacienti vecumā no 18 līdz 70 gadiem, kuriem bija ankilozējošais spondilīts, kas tika definēts kā ≥ 30 punkti pēc Vizuālās analogās skalas (VAS), vērtējot locītavu rīta stīvuma vidējo ilgumu un intensitāti, kā arī ≥ 30 punktu pēc VAS, vērtējot vismaz 2 no 3 turpmāk minētajiem parametriem: pacienta vispārējo novērtējumu; VAS punktu skaitu, izvērtējot muguras sāpes naktī un kopējās muguras sāpes; vidējo punktu skaitu no 10 jautājumiem Bātas ankilozējošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – BASFI). Pacienti, kas saņēma SMPL, NPL

vai kortikosteroīdus, to lietošanu varēja turpināt stabilās devās. Pētījumos netika iekļauti pacienti ar pilnīgu mugurkaula ankilozi. 138 pacientiem 6 mēnešus tika ievadīta Enbrel deva 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu) vai placebo subkutāni divas reizes nedēļā.

Veicot primāro efektivitātes novērtējumu (ASAS 20), tika konstatēta $\geq 20\%$ uzlabošanās vismaz 3 no 4 skalas *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) kategorijām (pacientu vispārējais novērtējums, muguras sāpes, BASFI un iekaisums) un pārējo kategoriju nepasliktināšanās. ASAS 50 un ASAS 70 novērtējumam tika izmantoti tie paši kritēriji, kuriem novēroja attiecīgi 50% un 70% uzlabošanos.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja būtisku uzlabošanos pēc ASAS 20, ASAS 50 un ASAS 70 novērtējuma jau 2 nedēļas pēc ārstēšanās uzsākšanas.

Ankilozējoša spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā		
	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
Ankilozējoša spondilīta atbildes reakcija		
ASAS 20		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nedēļas	7	24 ^a
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel salīdzinājumā ar placebo		

Starp ankilozējoša spondilīta pacientiem, kas saņēma Enbrel, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas bija līdzīgas pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma papildu terapiju izejas stāvoklī ar pacientiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī 2 mazākajos ankilozējoša spondilīta klīniskajos pētījumos.

Ceturtajā pētījumā – dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 356 pacientiem ar aktīvu ankilozējošo spondilītu, tika novērtēts Enbrel 50 mg (divas 25 mg subkutānas injekcijas) lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi nedēļā, salīdzinot ar Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā. Drošuma un efektivitātes profili, lietojot devu shēmu 50 mg vienu reizi nedēļā un 25 mg divas reizes nedēļā, bija līdzīgi.

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

Enbrel efektivitāte pacientiem ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu (nr-AxSpa) tika novērtēta randomizētā 12 nedēļu dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 215 pieaugušie pacienti (modificētā terapijai paredzēto pacientu populācija) ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18–49 gadiem), kuriem bija noteikts aksiālais spondiloartrīts, kas atbilst ASAS klasifikācijas kritērijiem,

bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas AS kritērijiem. Pacienti bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. Dubultmaskētajā periodā pacienti 12 nedēļas saņēma 50 mg Enbrel vai placebo vienu reizi nedēļā. Primārais efektivitātes rādītājs (ASAS 40) bija 40% uzlabošanās vismaz trijās no četrām ASAS kategorijām un nepasliktināšanās pārējās kategorijās. Pēc dubultmaskētā posma sekoja atklātais periods, kurā visi pacienti saņēma 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā vēl 92 nedēļas. Lai novērtētu iekaisuma pakāpi, sākuma stāvokli un 12. un 104. terapijas nedēļā tika veikti iliosakrālās locītavas un mugurkaula MR izmeklējumi.

Salīdzinot ar placebo, terapija ar Enbrel uzrādīja statistiski būtisku uzlabošanos ASAS 40, ASAS 20 un ASAS 5/6 novērtējumā. Būtiska uzlabošanās tika novērota arī attiecībā uz ASAS daļēju remisiju un BASDAI 50. 12. nedēļas rezultāti apkopoti tabulā zemāk.

Efektivitātes atbildes reakcija placebo kontrolētā nr-AxSpa pētījumā: procentuālais pacientu skaits, kas sasniedza mērķa kritērijus

Dubultmaskētās klīniskās atbildes reakcijas 12. terapijas nedēļā	Placebo N = 106 līdz 109*	Enbrel N = 103 līdz 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS daļējā remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

**ASAS = Starptautiskā spondiloartrīta novērtējumu sabiedrība (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*).

***Bātas ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes indekss (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*).

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ un c: $< 0,05$, attiecīgi starp Enbrel un placebo vērtību.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada – SPARCC*) rādītāju uzlabošanās ileosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar MR pacientiem, kuri saņēma Enbrel. Pielāgotā vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 3,8 Enbrel pacientu grupā ($n = 95$), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā ($n = 105$) ($p < 0,001$). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar MR visiem Enbrel lietotājiem, vidējā izmaiņa no izejas stāvokļa bija 4,64 ISL ($n = 153$) un 1,40 mugurkaulam ($n = 154$).

Enbrel terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos no izejas stāvokļa līdz 12. terapijas nedēļai salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumu, tajā skaitā Bātas ankilozejošā spondilīta funkcionālajā indeksā (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

Klīniskās atbildes reakcijas nr-AxSpa pacientiem, kuri saņēma Enbrel, bija acīmredzamas pirmās vizītes laikā (2 nedēļas) un nemainījās 2 terapijas gadu laikā. Šajā 2 terapijas gadu laikā turpinājās arī ar veselības stāvokli saistītās dzīves kvalitātes un fizisko funkciju rādītāju uzlabošanās. 2 gadu laikā netika atklāti jauni dati saistībā ar zāļu drošumu. Pēc 104 terapijas nedēļām 8 pacientiem mugurkaula rentgenizmeklējumos novēroja uzlabošanos līdz 2. bilaterālai pakāpei, kas atbilstoši modificētajiem Ņujorkas radioloģiskiem kritērijiem liecina par aksiālo spondiloartropātiju.

2. pētījums

Šajā daudzcentru atklātajā 4. fāzes 3 periodu pētījumā tika novērtēta Enbrel terapijas atcelšana un atkārtota atsākšana pacientiem ar aktīvu nr-AxSpa, kuri pēc 24 nedēļu terapijas bija sasnieguši pietiekamu atbildes reakciju (neaktīvu slimības stāvokli pēc Ankilozejošā spondilīta slimības aktivitātes novērtējuma skalas (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS*), C-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) rādītājs mazāks par 1,3).

209 pieaugušie pacienti ar aktīvu nr-AxSpa (vecumā no 18 līdz 49 gadiem), kuri tika definēti kā pacienti, kuri atbilst Starptautiskās spondiloartrīta biedrības novērtējuma (*Assessment of SpondyloArthritis International Society* – ASAS) aksiālā spondiloartrīta klasifikācijas kritērijiem (bet neatbilst modificētajiem Ņujorkas kritērijiem AS), ar pozitīvu atradi MRI rezultātos (MRI novērojams aktīvs iekaisums, kas lielā mērā liecina par zarnu kaula locītavas iekaisumu, saistītu ar spondiloartrītu) un/vai pozitīvu hsCRO (definēta kā augstas jutības C-reaktīvā olbaltumviela [hsCRO]>3 mg/l), un aktīviem simptomiem, kurus ASDAS CRO novērtē atbilstoši rezultātam, kas ir vienāds ar vai lielāks par 2,1 skrīninga vizītes laikā, 24 nedēļas 1. periodā saņēma atklātu Enbrel 50 mg terapiju vienu reizi nedēļā un stabilu NPL pamatterapiju optimāli panesamā pretiekaisuma līdzekļa devā. Pacientiem bija jābūt arī ar nepietiekamu atbildes reakciju uz diviem vai vairākiem NPL vai to nepanesību. 24. nedēļā 119 (57%) pacienti sasniedza neaktīvu slimības stāvokli un uzsāka 2. perioda 40 nedēļu terapijas atcelšanas fāzi, kurā viņi pārtrauca etanercepta terapiju, tomēr turpināja lietot NPL pamatterapiju. Primārais efektivitātes rādītājs bija uzliesmojums (definēts kā ASDAS eritrocītu grimšanas ātrums (EGĀ), kas bija lielāks par vai vienāds ar 2,1) 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas. Pacienti, kuriem novēroja slimības uzliesmojumu, 12 nedēļas tika ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā (3. periods).

2. periodā to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem novēroja ≥ 1 slimības uzliesmojumu, palielinājās no 22% (25/112) 4. nedēļā līdz 67% (77/115) 40. nedēļā. Kopumā 75% (86/115) pacientu 40 nedēļu laikā pēc Enbrel terapijas atcelšanas novēroja slimības uzliesmojumu.

Galvenais 2. pētījuma sekundārais mērķis bija noteikt laiku līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas un papildus salīdzināt laiku līdz slimības uzliesmojumam ar laiku līdz uzliesmojumam 1. pētījuma pacientiem, kuri atbilda 2. pētījuma terapijas atcelšanas fāzes uzsākšanas prasībām un turpināja Enbrel terapiju.

Laika perioda mediāna līdz uzliesmojumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 16 nedēļas (95% TI: 13–24 nedēļas). Mazāk nekā 25% pacientu 1. pētījumā, kuriem terapija netika pārtraukta, ekvivalentā 40 nedēļu laikā, tāpat kā 2. pētījuma 2. periodā, novēroja slimības uzliesmojumu. Laiks līdz slimības uzliesmojumam bija statistiski nozīmīgi īsāks pacientiem, kuri pārtrauca Enbrel terapiju (2. pētījums), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu etanercepta terapiju (1. pētījums), $p < 0,0001$.

No 87 pacientiem, kuri uzsāka dalību 3. periodā un kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā, 62% (54/87) sasniedza neaktīvu slimības stāvokli, un 50% no viņiem to sasniedza 5 nedēļu laikā (95% TI: 4–8 nedēļas).

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem „nenovēro atbildes reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (PASI < 50 vai PGA mazāks nekā „labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimība pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamām sistēmiskajām terapijām.

Enbrel efektivitāte salīdzinājumā ar citām sistēmiskajām terapijām pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi (kas reaģē uz ārstēšanu ar citām sistēmiskajām terapijām) netika novērtēta pētījumā, kas tieši salīdzina Enbrel ar citām sistēmiskajām terapijām. Tā vietā Enbrel drošums un efektivitāte tika novērtēta četros randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs visos četros pētījumos bija pacientu procentuālais īpatsvars 12. nedēļā katrā terapijas grupā, kuri sasniedza PASI 75 (t.i., Psoriāzes laukuma un smaguma indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) punktu skaita uzlabošanos vismaz par 75%, salīdzinot ar izejas stāvokli).

1. pētījums bija 2. fāzes pētījums pacientiem ar aktīvu, bet klīniski stabilu, perēkļveida psoriāzi, kas aptvēra $\geq 10\%$ no ķermeņa virsmas laukuma, un kuru vecums bija ≥ 18 gadiem. Simts divpadsmit (112) pacienti tika randomizēti un saņēma Enbrel devu 25 mg ($n = 57$) vai placebo ($n = 55$) divas reizes nedēļā 24 nedēļas.

2. pētījumā tika iesaistīti 652 pacienti ar hronisku perēkļveida psoriāzi, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 1. pētījumā, kā arī šajā pētījumā tika iekļauti arī tie pacienti, kuriem minimālais psoriāzes laukuma un smaguma indekss (PASI) novērtēšanas laikā bija 10. Enbrel tika ievadīts šādās devās: 25 mg vienu reizi nedēļā, 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Pirmajās 12 dubultmaskētās ārstēšanas nedēļās pacienti saņēma placebo vai vienu no trijām iepriekš minētajām Enbrel devām. Pēc 12 ārstēšanas nedēļām pacienti placebo grupā sāka ārstēšanu ar maskētu Enbrel (25 mg divas reizes nedēļā); pacienti aktīvās terapijas grupā līdz 24. nedēļai ārstēšanu turpināja ar devu, kādu tiem noteica sākotnējās randomizācijas laikā.

3. pētījumā tika iesaistīti 583 pacienti, lietojot tos pašus iekļaušanas kritērijus kā 2. pētījumā. Šajā pētījumā pacienti 12 nedēļas saņēma Enbrel 25 mg vai 50 mg devu vai placebo divas reizes nedēļā, un pēc tam visi pacienti papildus 24 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 25 mg Enbrel divas reizes nedēļā.

4. pētījumā tika iesaistīti 142 pacienti, un tajā bija līdzīgi iekļaušanas kritēriji kā 2. un 3. pētījumā. Pacienti šā pētījuma laikā 12 nedēļas reizi nedēļā saņēma Enbrel devu 50 mg vai placebo, un pēc tam visi pacienti papildus 12 nedēļas atklāta pētījuma laikā saņēma 50 mg Enbrel reizi nedēļā.

1. pētījuma 12. nedēļā Enbrel terapijas grupā būtiski lielākai pacientu daļai novēroja atbildes reakciju PASI 75 (30%), salīdzinot ar placebo grupu (2%) ($p < 0,0001$). 24. nedēļā 56% pacienti Enbrel terapijas grupā sasniedza PASI 75, salīdzinot ar 5% placebo grupā. 2., 3. un 4. pētījuma rezultāti apkopoti tabulā.

Psoriāzes pacientu atbildes reakcijas 2., 3. un 4. pētījumā

	-----2. pētījums-----				-----3. pētījums-----			-----4. pētījums-----		
	-----				-----			-----		
	-----Enbrel-----				-----Enbrel-----			-----Enbrel-----		
Atbildes r-ja (%)	Placebo n = 166 12. ned.	25 mg 2 x ned. n = 16 12. ned.	50 mg 2 x ned. n = 16 12. ned.	50 mg 2 x ned. n = 16 24. ned.	Placebo n = 193 12. ned.	25 mg 2 x ned. n = 196 12. ned.	50 mg 2 x ned. n = 196 12. ned.	Placebo n = 46 12. ned.	50 mg 1 x ned. n = 96 12. ned.	50 mg 1 x ned. n = 90 24. ned. ^a
PASI 50	14	58* 70	74* 77		9	64* 77*		9	69* 83	
PASI 75	4	34* 44	49* 59		3	34* 49*		2	38* 71	
DSGA ^b , izzudis vai gandrīz izzudis	5	34* 39	49* 55		4	39* 57*		4	39* 64	

* $p \leq 0,0001$ salīdzinājumā ar placebo

a 2. un 4. pētījuma 24. nedēļā netika veikti statistiski salīdzinājumi ar placebo grupu, jo attiecīgā placebo grupa Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā sāka saņemt no 13. līdz 24. nedēļai.

b Statists pasaules dermatologu novērtējums (*Dermatologist Static Global Assessment* – DSGA).

„Izzudis” vai „gandrīz izzudis” ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

Perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma Enbrel, tika novērota būtiska atbildes reakcija pirmās vizītes laikā (pēc 2 nedēļām), salīdzinot ar placebo, un tā saglabājās visas 24 terapijas nedēļas.

2. pētījumā bija arī zāļu lietošanas pārtraukuma periods, kad pacienti, kuri 24. nedēļā sasniedza PASI uzlabošanos vismaz līdz 50%, terapiju pārtrauca. Pārtraucot terapiju, tika novērota pacienta

atgriezeniskā reakcija ($\text{PASI} \geq 150\%$ no izejas stāvokļa) un laiks līdz recidīvam (kas tika definēts kā terapijas rezultātu, kas sasniegti laika posmā no izejas stāvokļa līdz 24. nedēļai, samazināšanās vismaz par pusi). Atcelšanas periodā psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās, un recidīvu novēroja vidēji pēc 3 mēnešiem. Netika novēroti strauji slimības uzliesmojumi vai ar psoriāzi saistītas nopietnas nevēlamas blakusparādības. Tika atklāti daži pierādījumi, kas liecināja par atkārtotas Enbrel terapijas ieguvumu pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju.

3. pētījumā lielākā daļa pacientu (77%), kuri sākumā tika randomizēti grupā, kas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā un kuriem Enbrel deva 12. nedēļā tika samazināta līdz 25 mg divas reizes nedēļā, saglabāja atbildes reakciju PASI 75 līdz 36. nedēļai. Pacientiem, kuri saņēma 25 mg divas reizes nedēļā visu pētījuma laiku, PASI 75 atbildes reakcija pakāpeniski uzlabojās laika posmā no 12. līdz 36. nedēļai.

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kas ārstēti ar Enbrel, bija lielāka pacientu ar PASI 75 proporcija (38%) nekā grupā, kas saņēma placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kas visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot PASI 75.

Ilgstošos (līdz 34 mēnešiem) atklātos pētījumos, kuru laikā Enbrel tika ievadīts bez pārtraukumiem, pacienta reakcija uz zālēm bija stabila, un zāļu drošums līdzinājās īslaicīgākos pētījumos konstatētajam.

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja bāzlinijas faktorus, kas medikām palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret Enbrel

Dažiem ar etanerceptu ārstētiem pacientiem serumā tika konstatētas antivielas pret etanerceptu. Visas šīs antivielas bija neneitralizējošas, un parasti tās pēc laika izzuda. Šķiet, ka nav korelācijas starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

12 mēnešu ilgos klīniskos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar apstiprinātām etanercepta devām, kopējie antivielu pret etanerceptu rādītāji bija šādi: aptuveni 6% pacientu ar reimatoīdo artrītu, 7,5% ar psoriātisko artrītu, 2% ar ankilozējošo spondilītu, 7% ar psoriāzi, 9,7% bērnu ar psoriāzi un 4,8% ar juvenīlo idiopātisko artrītu.

Kā tas bija gaidāms, laika gaitā pieauga to pacientu skaits, kuriem veidojās antivielas pret etanerceptu ilgstošos pētījumos (līdz 3,5 gadiem). Tomēr šo antivielu īslaicīgās pastāvēšanas dēļ to konstatēšanas biežums reimatoīdā artrīta un psoriāzes pacientiem katrā vērtēšanas brīdī tipiski bija mazāks nekā 7%.

Ilgstošā psoriāzes pētījumā, kurā pacienti 96 nedēļas saņēma 50 mg divas reizes nedēļā, novērotais antivielu veidošanās biežums katrā vērtēšanas brīdī bija līdz aptuveni 9%.

Pediātriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Enbrel lietošanas drošums un efektivitāte tika pētīta divdaļīgā pētījumā 69 pediātriskiem pacientiem ar poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kam bija atšķirīgi juvenīlā idiopātiskā artrīta sākuma veidi (poliartrīts, pauciartrīts, sistēmisks sākums). Pētījumā tika iekļauti 4 – 17 gadus veci pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu poliartikulāras norises gaitas juvenīlu idiopātisku artrītu, kas nepakļaujas metotreksāta terapijai vai nepanes to. Šie pacienti turpināja lietot viena nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa nemainīgu uzturošo devu un/vai prednizonu ($< 0,2$ mg/kg dienā vai maksimāli 10 mg). Pētījuma pirmās daļas laikā visiem pacientiem subkutāni ievadīja 0,4 mg/kg (maksimāli 25 mg vienā devā) Enbrel divas reizes nedēļā. Otrās daļas laikā pacienti, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju, tika randomizēti Enbrel vai placebo lietošanai 4 mēnešus, un viņiem tika veikts slimības paasinājumu vērtējums. Atbildes reakcijas tika vērtētas, izmantojot ACR Pedi 30, kas ir definēta kā vismaz trīs no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk

kā viena no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$, kas ietver aktīvu locītavu skaitu, kustību ierobežojumu, ārstu un pacienta/vecāku vispārēju vērtējumu, funkcijas vērtējumu un eritrocītu grimšanas ātrumu (EGĀ). Slimības paasinājums tika definēts kā trīs no sešu JRA pamatkritēriju pasliktināšanās par $\geq 30\%$ un ne vairāk kā viena no sešu JRA pamatkritēriju uzlabošanās par $\geq 30\%$, un vismaz divas aktīvas locītavas.

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kas turpināja lietot Enbrel, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p = 0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kas lietoja Enbrel, bija ≥ 116 dienas un placebo grupas pacientiem – 28 dienas. Dažiem no pacientiem, kuriem pēc 90 dienām novēroja klīnisku atbildes reakciju un kas tika iekļauti pētījuma 2. daļā un lietoja Enbrel, uzlabošanās vēl turpinājās no 3. līdz 7. mēnesim, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem, kuriem uzlabošanos nenovēroja.

Atklātā pētījuma pagarinājuma fāzē drošuma pārbaudei 58 pediatrikie pacienti, kas tika iekļauti dotajā pētījumā (kuriem pētījuma uzsākšanas brīdī bija vismaz pilni 4 gadi), turpināja lietot Enbrel līdz 10 gadu vecumam. Ilgstošas lietošanas rezultātā nopietnu blakusparādību un smagu infekciju rādītāji nepalielinājās.

Enbrel monoterapijas ($n = 103$), Enbrel un metotreksāta kombinācijas ($n = 294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n = 197$) ilgtermiņa drošums tika novērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatrikiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8% un 2%), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītas infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā ($n=127$) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar Enbrel, 12 nedēļas katru nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda ACR Pedi 30 kritērijiem un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

No 127 pacientiem, kuri piedalījās pamatpētījumā, 109 piedalījās atklātā pētījuma pagarinājumā un tika novēroti vēl papildus 8 gadus, kopumā līdz 10 gadiem. Pētījuma pagarinājuma beigās 84/109 (77%) pacienti bija pabeiguši pētījumu; 27 (25%) pacienti aktīvi lietoja Enbrel, 7 (6%) terapija tika atcelta neaktīvas slimības dēļ; 5 (5%) pacienti bija atsākuši Enbrel terapiju pēc agrākas terapijas atcelšanas; un 45 (41%) bija pārtraukuši Enbrel lietošanu (bet palika uzraudzībā); 25/109 (23%) pacienti pilnīgi pārtrauca pētījumu. Klīniskā stāvokļa uzlabojums, kas tika sasniegts pamatpētījumā, kopumā saglabājās attiecībā uz visiem efektivitātes mērķa kritērijiem visā novērošanas periodā. Pacienti, kuri aktīvi lietoja Enbrel, vienu reizi pētījuma pagarinājuma laikā pēc vēlēšanās varēja iesaistīties terapijas atcelšanas-atkārtotas atsākšanas periodā, pamatojoties uz pētnieka slēdzienu par klīnisko atbildes reakciju. 30 pacienti uzsāka terapijas atcelšanas periodu. 17 pacientiem tika ziņots par slimības paasinājumiem (definēti kā pasliktināšanās par $\geq 30\%$ vismaz 3 no 6 ACR Pedi komponentiem ar uzlabošanos $\geq 30\%$ ne vairāk kā 1 no atlikušajiem 6 komponentiem un vismaz 2 aktīvas locītavas); laika mediāna līdz paasinājumam pēc Enbrel terapijas atcelšanas bija 190 dienas. 13 pacientiem terapija tika atkārtoti atsākta, un laika mediāna līdz terapijas atsākšanai pēc atcelšanas bija aptuveni 274 dienas. Tā kā datu apjoms ir ierobežots, šie rezultāti ir jāinterpretē piesardzīgi.

Drošuma profils atbilda novērojumiem pamatpētījumā.

Nav veikti pētījumi pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, lai vērtētu ilgstošas Enbrel terapijas iedarbību uz pacientiem, kuriem 3 mēnešu laikā pēc Enbrel terapijas uzsākšanas nenovēro atbildes reakciju. Tāpat nav veikti pētījumi, lai izvērtētu Enbrel ieteicamās devas samazināšanas ietekmi pēc Enbrel ilgstošas lietošanas pacientiem ar JIA.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Enbrel efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauti 211 bērni un pusaudži vecumā no 4 līdz 17 gadiem ar mērenu vai smagu perēkļveida psoriāzi (definēta kā sPGA ≥ 3 , iesaistīti $\geq 10\%$ BSA un PASI ≥ 12). Tika izvēlēti pacienti, kas bija saņēmuši fototerapiju vai sistēmisku terapiju, kā arī tie, kuru slimības gaita, lietojot lokālas iedarbības līdzekļus, netika adekvāti kontrolēta.

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg Enbrel (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) īpatsvars Enbrel randomizēto lietotāju grupā bija lielāks nekā randomizētiem placebo lietotāju grupā.

Perēkļveida psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

	Enbrel 0,8 mg/kg vienu reizi nedēļā (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „izzudis” vai „minimāls”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Saīsinājums: sPGA – statisks ārsta vispārējais novērtējums

a. $p < 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

Pēc 12 nedēļas ilgušā dubultmaskētā terapijas perioda visi pacienti saņēma Enbrel 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā vēl 24 nedēļas. Atklātajā periodā konstatētā reakcija bija tāda pati kā dubultmaskētajā periodā konstatētā.

Randomizētajā zāļu pārtraukuma periodā recidīvu piedzīvojušo pacientu (PASI 75 reakcijas zudums) īpatsvars pēc nejaušības principa izveidotajā placebo lietotāju grupā bija daudz lielāks nekā Enbrel lietotāju grupā. Turpinot terapiju, reakcija tika saglabāta 48 nedēļas.

Pēc 48 nedēļu ilga augstāk aprakstītā pētījuma, Enbrel ilgtermiņa drošums un efektivitāte, lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Ilgtermiņa pieredze ar Enbrel bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļu ilgu pētījumu un neatklāja jaunus ar zāļu drošumu saistītus datus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etanercepta koncentrāciju serumā noteica ar enzīmu imūnsorbcijas (ELISA) metodi, kas ļauj atklāt ar ELISA reaģējošus sabrukšanas produktus, kā arī sākuma savienojumu.

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas, pēc vienreizējas devas ievadīšanas maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā bioloģiskā pieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg Enbrel devas subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar Enbrel 50 mg vienu reizi nedēļā ($n = 21$) un Enbrel 25 mg divas reizes nedēļā ($n = 16$) ārstētiem reimatoīdā artrīta pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC 297 mgh/l un 316 mgh/l. Atklātā, vienas

devas, divu veidu terapiju, krustmijas pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

Ankilozējošā spondilīta pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē etanercepta līdzsvara stāvokļa AUC bija 466 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ un 474 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, lietojot attiecīgi 50 mg Enbrel vienu reizi nedēļā (N = 154) un 25 mg divas reizes nedēļā (N = 148).

Izkliede

Etanercepta koncentrācijas un laika attiecību raksturo bieksponeciāla līkne. Etanercepta centrālais izklijes tilpums ir 7,6 l, izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 10,4 l.

Eliminācija

Etanercepts no organisma izdalās lēni. Eliminācijas pusperiods ir ilgs, aptuveni 70 stundas. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu klīrenss ir aptuveni 0,066 l/h, kas ir nedaudz mazāks par veseliem brīvprātīgajiem novēroto klīrensu – 0,11 l/h. Turklāt, Enbrel farmakokinētika reimatoīdā artrīta pacientiem, ankilozējošā spondilīta un psoriāzes pacientiem ir līdzīga.

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

Nav veikti formāli pētījumi par raksturlielumu proporcionalitāti devai, bet devas diapazona robežās nenovēro acīmredzamu klīrensa piesātinājumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai gan pacientiem un brīvprātīgajiem pēc radioaktīvi iezīmēta etanercepta lietošanas urīnā tiek konstatēta radioaktivitāte, pacientiem ar akūtu nieru mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Nieru mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar akūtu aknu mazspēju nav novērota etanercepta koncentrācijas paaugstināšanās. Aknu mazspējas gadījumā deva nav jāmaina.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma izraisītas pārmaiņas pētīja populācijas farmakokinētikas analīzē par etanercepta koncentrāciju serumā. 65 – 87 gadus veciem pacientiem klīrenss un sadalījuma tilpums bija līdzīgs kā pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Pediatriiskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par Enbrel lietošanu poliartikulāras norises gaitas juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4 – 17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg Enbrel divas reizes nedēļā. Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu. Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10 – 17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

Bērni ar perēkļveida psoriāzi (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) vienu reizi nedēļā līdz 48 nedēļām saņēma 0,8 mg/kg (līdz 50 mg nedēļā) etanercepta. Vidējās zemākās līdzsvara stāvokļa koncentrācijas serumā 12., 24. un 48. nedēļā bija no 1,6 līdz 2,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Šīs vidējās koncentrācijas pediatriem pacientiem ar

perēkļveida psoriāzi bija līdzīgas koncentrācijām, kas tika konstatētas pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu, kuri bija saņēmuši 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā, nepārsniedzot 50 mg nedēļā. Šīs vidējās koncentrācijas bija līdzīgas tām, kas tika konstatētas pieaugušiem perēkļveida psoriāzes pacientiem, kuri saņēma 25 mg etanercepta divas reizes nedēļā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Enbrel toksikoloģijas pētījumos nekonstatēja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas tika konstatēts, ka Enbrel nepiemīt genotoksiska iedarbība. Enbrel kancerogenitātes pētījumi un standarta auglības un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošās antivielas.

Enbrel pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1000 mg/kg devas ievadīšanas. Enbrel neradīja devu ierobežojošu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pētiņiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrijs hlorīds
L-arginīna hidrochlorīds
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Enbrel var uzglabāt temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja.

Devu sadalītāja kārtidžus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

Devu sadalītāja kārtidžs ar integrētu 25 mg Enbrel pilnšļirci. Pilnšļirce devu sadalītāja kārtidžā ir izgatavota no caurspīdīga 1. tipa stikla ar integrētu nerūsējošā tērauda 27. izmēra adatu, nelokāmu adatas uzgali un gumijas aizbāzni. Nelokāmais pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksa atvasinājums). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kastītē ir 4, 8 vai 24 Enbrel devu sadalītāja kārtidži un 8, 16 vai 48 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

Devu sadalītāja kārtidžs ar integrētu 50 mg Enbrel pilnšļirci. Pilnšļirce devu sadalītāja kārtidžā ir izgatavota no caurspīdīga 1. tipa stikla ar integrētu nerūsējošā tērauda 27. izmēra adatu, nelokāmu adatas uzgali un gumijas aizbāzni. Nelokāmais pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabīgo kaučuku (lateksa atvasinājums). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kastītē ir 2, 4 vai 12 Enbrel devu sadalītāja kārtidži un 4, 8 vai 24 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par lietošanu un sagatavošanu lietošanai

Pirms injekcijas Enbrel devu sadalītāja kārtidžiem jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 15 līdz 30 minūtes). Kamēr devu sadalītāja kārtidžs sasniedz istabas temperatūru, adatas uzgalis nav jānoņem. Aplūkojot caur caurspīdīgo kontroles lodziņu, šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas.

Sīkāki norādījumi par Enbrel devu sadalītāja kārtidža sagatavošanu un lietošanu ir atrodamī lietošanas instrukcijā un SMARTCLIC ierīcei pievienotajā lietotāja pamācībā.

Šīs zāles (devu sadalītāja kārtidžs) ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai kopā ar SMARTCLIC ierīci.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 3. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 26. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- ### **• Papildu riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms etanercepta lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar kompetento nacionālo iestādi ir jāvienojas par apmācības programmas saturu un formātu, tajā skaitā par komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas modalitātēm un citiem programmas aspektiem.

Apmācības programmas mērķis ir samazināt smagu infekciju un sastrēguma sirds mazspējas rašanās risku, kā arī nodrošināt etanerceptu saturošu zāļu izsekojamību.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka katrā valstī, kurā etanercepts ir pieejams, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt etanerceptu, un visiem pacientiem, kuri varētu lietot etanerceptu, tiek izsniegti tālāk norādītie izglītojošie materiāli vai ir pieejami tiem.

- Pacienta informācijas kartīte
 - Pacienta informācijas kartītes tiek piegādātas ārstiem, kuri izraksta etanerceptu, izniegšanai pacientiem, kuri lieto etanerceptu. Šī informācijas kartīte pacientiem sniedz tālāk norādīto svarīgu drošuma informāciju:
 - etanercepta terapija var palielināt infekciju un sastrēguma sirds mazspējas rašanās risku pieaugušajiem;
 - šo drošuma risku pazīmes un simptomi un norādījumi, kad griezties pie veselības aprūpes speciālista;
 - norādījumi dokumentēt zāļu piešķirto nosaukumu un sērijas numuru, lai nodrošinātu zāļu izsekojamību;
 - etanerceptu saturošu zāļu izrakstītāja kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – EU/1/99/126/002****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enbrel 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs Enbrel flakons satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:
Pulveris: mannīts, saharoze un trometamols.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
4 flakoni ar pulveri
8 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pēc Enbrel šķīduma pagatavošanas ieteicams to izlietot nekavējoties (maksimāli 6 stundu laikā).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Enbrel ievadīšanai Jums nepieciešams arī 1 ml ūdens injekcijām un šļirce.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enbrel 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMA TEKSTS FLAKONAM – EU/1/99/126/002

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 25 mg pulveris injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES TEKSTS UZ PĀPLĀTES PĀRKLĀJUMA – EU/1/99/126/002

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
etanercept

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – EU/1/99/126/003-005

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs Enbrel flakons satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:

Pulveris: mannīts, saharoze un trometamols.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

4 flakoni ar pulveri

4 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja

4 nerūsējošā tērauda injekciju adatas

4 flakona adapteri

8 spirta tamponi

8 flakoni ar pulveri

8 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja

8 nerūsējošā tērauda injekciju adatas

8 flakona adapteri

16 spirta tamponi

24 flakoni ar pulveri

24 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja

24 nerūsējošā tērauda injekciju adatas

24 flakona adapteri

48 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pēc Enbrel šķīduma pagatavošanas ieteicams to izlietot nekavējoties (maksimāli 6 stundu laikā).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/003 4 flakoni
EU/1/99/126/004 8 flakoni
EU/1/99/126/005 24 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Enbrel 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMA TEKSTS FLAKONAM – EU/1/99/126/003-005

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 25 mg pulveris injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĻIRCEI – EU/1/99/126/003-005

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs Enbrel šķīduma pagatavošanai
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml ūdens injekcijām

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES TEKSTS UZ PĀPLĀTES PĀRKLĀJUMA – EU/1/99/126/003-005

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
etanercept

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra Enbrel pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:

Saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

4 pilnšļirces
4 spirta tamponi

8 pilnšļirces
8 spirta tamponi

12 pilnšļirces
12 spirta tamponi

24 pilnšļirces
24 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Padoms injicēšanai:

šķīdumu injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

Injicējiet lēni, 45–90° leņķī pret ādu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/013 4 pilnšļirces
EU/1/99/126/014 8 pilnšļirces
EU/1/99/126/015 24 pilnšļirces
EU/1/99/126/026 12 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enbrel 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĻIRCEI – EU/1/99/126/013-015, EU/1/99/126/026 (25 mg
pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 25 mg injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 mg/0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – EU/1/99/126/016-018 (50 mg pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra Enbrel pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:
Saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

2 pilnšļirces
2 spirta tamponi

4 pilnšļirces
4 spirta tamponi

12 pilnšļirces
12 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Padoms injicēšanai:
šķīdumu injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).
Injicējiet lēni, 45–90° leņķī pret ādu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/016 2 pilnšļirces
EU/1/99/126/017 4 pilnšļirces
EU/1/99/126/018 12 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enbrel 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĻIRCEI – EU/1/99/126/016-018 (50 mg pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 50 mg injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – EU/1/99/126/019-021 (50 mg pildspalvveida pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra Enbrel pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:

Saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (MYCLIC)

2 MYCLIC pildspalvveida pilnšļircēs
2 spirta tamponi

4 MYCLIC pildspalvveida pilnšļircēs
4 spirta tamponi

12 MYCLIC pildspalvveida pilnšļircēs
12 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Padoms injicēšanai:

šķīdumu injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/019 2 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/99/126/020 4 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/99/126/021 12 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enbrel 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI – EU/1/99/126/019-021 (50 mg
pildspalvveida pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/1 ml

6. CITA

MYCLIC

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – EU/1/99/126/022 (bērniem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs Enbrel flakons satur 10 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:

Pulveris: mannīts, saharoze un trometamols.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

4 flakoni ar pulveri

4 pilnšļirces ar 1 ml šķīdinātāja

4 nerūsējošā tērauda injekciju adatas

4 flakona adapteri

8 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

10 mg flakons ir paredzēts bērniem, kuriem parakstīta 10 mg vai mazāka deva. Sekojiet ārsta norādījumiem.

Katrs flakons jāizlieto vienam pacientam vienā reizē, un atlikušais šķīduma daudzums ir jāiznīcina.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pēc Enbrel šķīduma pagatavošanas ieteicams to izlietot nekavējoties (6 stundu laikā).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/022 4 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enbrel 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMA TEKSTS FLAKONAM – EU/1/99/126/022 (bērniem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 10 mg pulveris injekcijām
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMA TEKSTS PILNŠĻIRCEI – EU/1/99/126/022 (bērniem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs Enbrel šķīduma pagatavošanai
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml ūdens injekcijām

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES TEKSTS UZ PĀPLĀTES PĀRKLĀJUMA – EU/1/99/126/022 (bērniem)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 10 mg
etanercept

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

TEKSTS UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – EU/1/99/126/023-025 (25 mg pildspalvveida pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra Enbrel pildspalvveida pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:

Saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (MYCLIC)

4 MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces
4 spirta tamponi

8 MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces
8 spirta tamponi

24 MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces
24 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Padoms injicēšanai:

šķīdumu injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/023 4 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/99/126/024 8 pildspalvveida pilnšļirces
EU/1/99/126/025 24 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enbrel 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA TEKSTS PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCEI – EU/1/99/126/023-025 (25 mg
pildspalvveida pilnšļirce)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanercept
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 mg/0,5 ml

6. CITA

MYCLIC

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – EU/1/99/126/027-029 (25 mg devu sadalītāja kārtlidz)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtlidzā
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs Enbrel devu sadalītāja kārtlidzs satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:
saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtlidzā

4 devu sadalītāja kārtlidži lietošanai tikai SMARTCLIC ierīcē
8 spirta tamponi

8 devu sadalītāja kārtlidži lietošanai tikai SMARTCLIC ierīcē
16 spirta tamponi

24 devu sadalītāja kārtlidži lietošanai tikai SMARTCLIC ierīcē
48 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Padoms injicēšanai:
šķīdumu injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Devu sadalītāja kārtidžus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/027 4 devu sadalītāja kārtidži
EU/1/99/126/028 8 devu sadalītāja kārtidži
EU/1/99/126/029 24 devu sadalītāja kārtidži

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enbrel 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE – EU/1/99/126/030-032 (50 mg devu sadalītāja kātridžs)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kātridžā
etanercept

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs Enbrel devu sadalītāja kātridžs satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citas Enbrel sastāvdaļas ir:
saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām devu sadalītāja kātridžā

2 devu sadalītāja kātridži lietošanai tikai SMARTCLIC ierīcē
4 spirta tamponi

4 devu sadalītāja kātridži lietošanai tikai SMARTCLIC ierīcē
8 spirta tamponi

12 devu sadalītāja kātridži lietošanai tikai SMARTCLIC ierīcē
24 spirta tamponi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

Padoms injicēšanai:
šķīdumu injicējiet pēc tam, kad tas sasniedzis istabas temperatūru (15 līdz 30 minūtes pēc izņemšanas no ledusskapja).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Alternatīvus uzglabāšanas nosacījumus skatīt lietošanas instrukcijā.

Devu sadalītāja kātridžus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/99/126/030 2 devu sadalītāja kātridži
EU/1/99/126/031 4 devu sadalītāja kātridži
EU/1/99/126/032 12 devu sadalītāja kātridži

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Enbrel 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
DEVU SADALĪTĀJA KĀRTRIDŽA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Enbrel 25 mg injekcija
Enbrel 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml
1 ml

6. CITA

Adatas gals

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai *etanercept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Enbrel var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**, **psoriātiska artrīta**, smaga **aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Enbrel parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Enbrel var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Enbrel var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), Enbrel var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

Enbrel tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma

- Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistīts artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šaubu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sāpīga elpa, reibonis vai izsitumi, Enbrel injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimojat ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.

- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē Enbrel, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns Enbrel lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņemat Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka,

mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemēt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Enbrel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Enbrel injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Enbrel un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Enbrel nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Pirms lietošanas pulveris jāizšķīdina. **Sīkāka informācija, kā sagatavot un injicēt Enbrel, ir sniegta 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.** Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju pazīmes**, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību pazīmes**, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību pazīmes**, tādas kā nejutīgums vai notīrpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas vai sirds mazspējas paasināšanās simptomi**, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes**: audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt

ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.

- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.

- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pirms Enbrel šķīduma sagatavošanas, Enbrel var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Enbrel izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Pēc Enbrel šķīduma sagatavošanas to vajadzētu izlietot nekavējoties. Tomēr šķīdumu var izlietot 6 stundu laikā pēc pagatavošanas, ja tas uzglabāts temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas. Šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, bez nogulsniem, pārslām vai daļiņām.

Uzmanīgi iznīciniet Enbrel šķīdumu, kas nav izlietots 6 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katrs Enbrel 25 mg flakons satur 25 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris: mannīts (E421), saharoze un trometamols.

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel 25 mg tiek piegādāts kā balts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām). Katrs iepakojums satur 4 flakonus ar reizes devu un 8 spirta tamponus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Lietošanas norādījumi

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

- a. Ievads
- b. Sagatavošanās injekcijai
- c. Enbrel šķīduma injekcijām pagatavošana
- d. Ūdens injekcijām pievienošana
- e. Enbrel šķīduma ievilkšana šļircē no flakona
- f. Injekcijas vietas izvēle
- g. Injekcijas vietas sagatavošana un Enbrel šķīduma injicēšana
- h. Materiālu likvidēšana

a. Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā gatavot un injicēt Enbrel šķīdumu. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un izpildiet tos vienu pēc otra. Ārsts vai viņa palīgs Jums paskaidros, kā veikt injekciju sev vai bērnam. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, vai saprotat, kā gatavot un injicēt šķīdumu.

Šo šķīdumu injekcijām nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm.

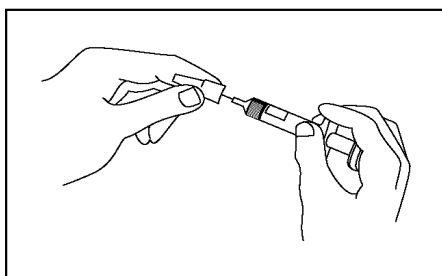
b. Sagatavošanās injekcijai

- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, līdzenu darba virsmu.
- Izņemiet ENBREL flakonu no ledusskapja un novietojiet to uz līdzenas virsmas.
- Jums būs nepieciešamas arī sekojošās lietas:
 - Sterila šļirce un adats(-s) izmērā 25 x 16 mm vai līdzīga
 - Flakons vai ampula ar ūdeni injekcijām
 - 2 spirta tamponi
- Pārbaudiet derīguma termiņu gan uz Enbrel flakona, gan uz ūdens injekcijām etiķetes. Zāles nedrīkst lietot, ja pagājis norādītais mēnesis un gads.

c. Enbrel šķīduma injekcijām pagatavošana

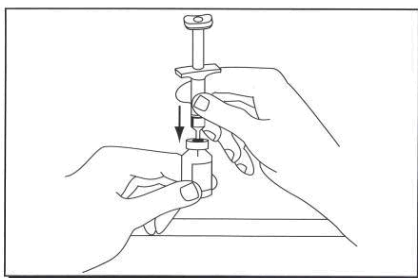
- Noņemiet plastmasas vāciņu no Enbrel flakona. **NENOŅEMIET** pelēko aizbāzni vai alumīnija gredzenu no flakona gala.
- Lai notīrītu Enbrel flakona pelēko aizbāzni, lietojiet jaunu spirta tamponu. Pēc notīrīšanas neaiztieciet aizbāzni ar rokām.
- Pārbaudiet, vai adats ir pievienots šļircei. Ja nezināt, kā pievienot adatu, jautāiet padomu ārstam vai medicīnas māsai.
- Noņemiet adatas uzgali, stingri velkot to taisni prom no šļirces, uzmanieties, lai nepieskartos adatai vai adata nepieskartos citām virsmām (skatīt 1. zīmējumu). Lai izvairītos no adatas sabojāšanas, jāuzmanās, lai uzgalis noņemšanas laikā netiktu saliekts vai sagriezts.

1. zīmējums

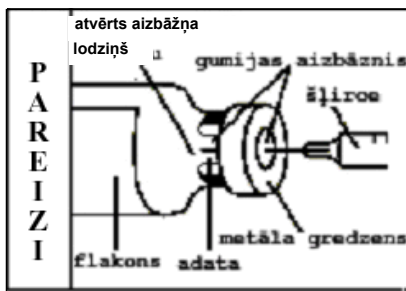


- Pārbaudiet, vai šļircē ir 1 ml ūdens injekcijām.
- Ja neprotat piepildīt šļirci, jautāiet padomu ārstam vai medicīnas māsai.
- Pārliecinieties, vai šļircē nav gaisa burbuļu.
- Novietojiet Enbrel flakonu uz līdzenas virsmas, piemēram, galda, un izduriet pilnšļirces adatu tieši caur flakona pelēkā aizbāžņa gredzena centru (skatīt 2. zīmējumu). Ja adata tiek ievadīta pa pareizu trajektoriju, Jūs sajūtīsiet nelielu pretestību un tad skaņu „paukš”, adatai izduroties cauri aizbāžnim. Pārbaudiet, vai adatas gals ir redzams aizbāžņa lodziņā (skatīt 3. zīmējumu). Ja adata tiek ievadīta pa nepareizu trajektoriju, Jūs jutīsiet pastāvīgu pretestību, vadot adatu caur aizbāzni, un nebūs dzirdama skaņa „paukš”. Neievadiet adatu zem leņķa, tā var saliekties un/vai traucēt ievadīt šķīdinātāju flakonā (skatīt 4. zīmējumu).

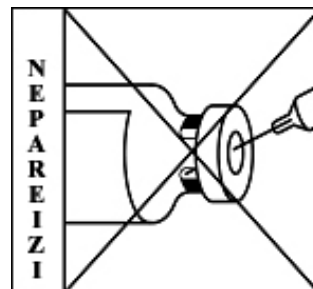
2. zīmējums



3. zīmējums



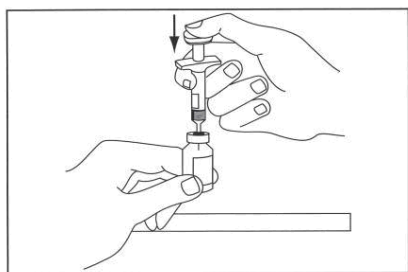
4. zīmējums



d. Ūdens injekcijām pievienošana

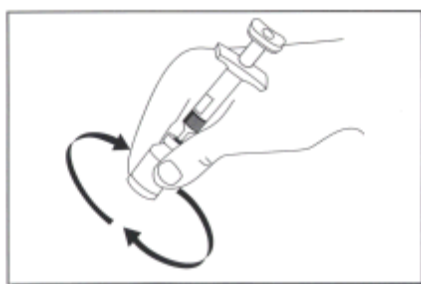
- **ĻOTI LĒNI** spiediet virzuli, līdz viss ūdens injekcijām ieplūdis flakonā, tādējādi mazinot putošanos (burbuļu veidošanos) (skatīt 5. zīmējumu).

5. zīmējums



- Atstājiet šļirci palīgglīdzeklī. Ar vieglām aplveida kustībām dažas reizes paapļojiet flakonu, lai izšķīdinātu pulveri (skatīt 6. zīmējumu). Flakonu **NEDRĪKST** kratīt. Pagaidiet līdz viss pulveris izšķīst (parasti mazāk nekā 10 minūtes). Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, un tajā nedrīkst būt nogulsnes, pārsļas vai daļiņas. Flakonā var rasties neliels daudzums baltu putu – tas ir normāli. **NELIETOJIET** Enbrel, ja flakonā viss pulveris nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Sāciet vēlreiz, lietojot jaunu Enbrel flakonu, ūdeni injekcijām, šļirci, adatu un tamponus.

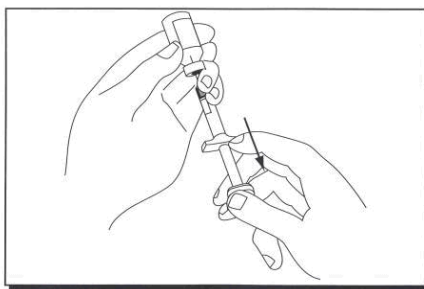
6. zīmējums



e. Enbrel šķīduma ievilkšana šļircē no flakona

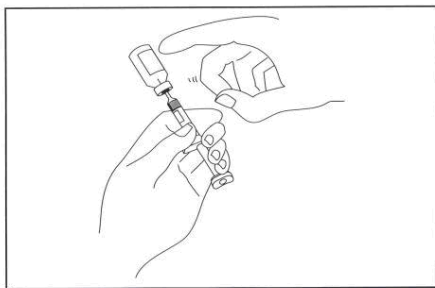
- Adatai joprojām atrodas flakonā, pagrieziet flakonu, lai vāciņš būtu vērst uz leju, un turiet to acu līmenī. Lēnām velkot virzuli atpakaļ, ievelciet šļircē šķidrumu (skatīt 7. zīmējumu). Šķidruma līmenim flakonā samazinoties, Jums var būt nepieciešams daļēji izvilkst adatu, lai tās gals atrastos šķīdumā. Pieaugušiem pacientiem šļircē ievelk visu šķidruma tilpumu. Bērniem lieto tikai daļu šķidruma, atbilstoši ārsta norādījumiem.

7. zīmējums



- Adatai joprojām atrodies flakonā, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Viegli uzsitiet ar pirkstu šļircei, lai burbuļi uzkrātos šļirces augšpusē pie adatas (skatīt 8. zīmējumu). Lēni piespiediet virzuli, lai izspiestu burbuļus no šļirces flakonā. Ja to veicot, Jūs nejauši ievadāt šķidrumu flakonā, lēni pavelciet virzuli, lai ievilkto šķidrumu atpakaļ šļircē.

8. zīmējums



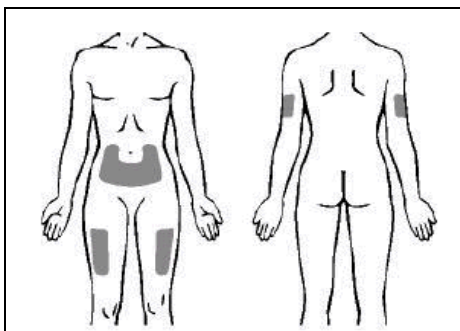
- Izvelciet adatu no flakona pilnīgi. Atkal rīkojieties uzmanīgi, lai nepieskartos adatai vai ar to neaizskartu citas virsmas.

(Piezīme: pēc visu šo darbību veikšanas flakonā var palikt neliels šķidruma daudzums. Tas ir normāli.)

f. Injekcijas vietas izvēle

- Ieteicamas trīs Enbrel injicēšanas vietas: 1) augšstilbu priekšpusē vidusdaļā, 2) vēders, izņemot 5 cm zonu ap nabu un 3) augšdelmu mugurpusē (skatīt 9. zīmējumu). Ja injekciju veicat pats sev, nevajadzētu izvēlēties augšdelmu mugurpusi.

9. zīmējums



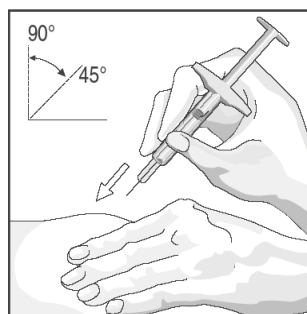
- Katrai injekcijai jāizvēlas cita injekcijas vieta. Jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injekciju nedrīkst veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veiktās injekcijas vietas).

- Ja Jums vai bērnam ir psoriāze, jācenšas neveikt injekciju tieši paceltajos, sabiezinātajos, sārtajos vai zvīņainajos ādas laukumīņos („psoriātiski ādas bojājumi”).

g. Injekcijas vietas sagatavošana un Enbrel šķīduma injicēšana

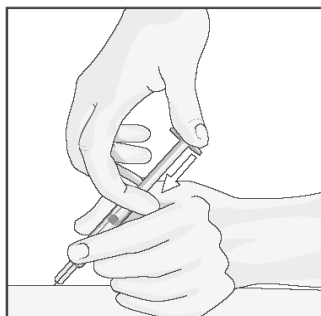
- Izmantojot spirta tamponu, ar aplveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts Enbrel. Atkārtoti **Nepieskarieties** šim laukumam pirms injekcijas.
- Kad notīrītā ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku satveriet un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli.
- Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45 līdz 90° leņķī pret ādu (skatīt 10. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet vispiemērotāko injicēšanas leņķi sev vai bērnam. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

10. zīmējums



- Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satverto ādas kroku. Ar brīvo roku pieturiet šļirci pie pamatnes, lai stabilizētu to. Pēc tam spiediet virzuli un **lēni**, vienmērīgi injicējiet visu šķīdumu (skatīt 11. zīmējumu).

11. zīmējums



- Kad šļirce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta.
- Piespiediet vates tamponu injekcijas vietai 10 sekundes. Var rasties neliela asiņošana. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu. Var lietot pārsēju.

h. Materiālu likvidēšana

- Šļirci un adatu **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti. **Nekādā gadījumā** nelieciet adatai virsū uzgali. Adata un šļirci likvidējiet, ievērojot ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiēt savam ārstam, medicīnas māasai vai farmaceitam, kas pārziņa Enbrel lietošanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 25 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai *etanercept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Enbrel var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta**, smaga **aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Enbrel parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Enbrel var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Enbrel var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), Enbrel var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

Enbrel tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto **juvenilā idiopātiskā artrīta** veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:

- Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
- Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šaubu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sāpīga elpa, reibonis vai izsitumi, Enbrel injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Latekss:** šļirces gumijas uzgalis ir izgatavots no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Pirms Enbrel lietošanas sazinieties ar ārstu, ja ar šļirci rīkosies vai Enbrel tiks ievadīts personai ar zināmu vai iespējamu paaugstinātu jutību (alerģiju) pret lateksu.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojis ar recidivējošām infekcijām vai slimojat ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.

- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē Enbrel, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns Enbrel lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmt Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimto defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Enbrel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Enbrel injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Enbrel un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Enbrel nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Pirms lietošanas pulveris jāizšķīdina. **Sīkāka informācija, kā sagatavot un injicēt Enbrel, ir sniegta 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.** Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši

izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).

- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskulu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pirms Enbrel šķīduma sagatavošanas, Enbrel var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Enbrel izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Pēc Enbrel šķīduma sagatavošanas to vajadzētu izlietot nekavējoties. Tomēr šķīdumu var izlietot 6 stundu laikā pēc pagatavošanas, ja tas uzglabāts temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas. Šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, bez nogulsniem, pārslām vai daļiņām.

Uzmanīgi iznīciniet Enbrel šķīdumu, kas nav izlietots 6 stundu laikā pēc pagatavošanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiет farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katrs Enbrel 25 mg flakons satur 25 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris: mannīts (E421), saharoze un trometamols

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel 25 mg tiek piegādāts kā balts pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijai). Katrs iepakojums satur 4, 8 vai 24 flakonus ar reizes devu, 4, 8 vai 24 pilnšļirces ar ūdeni injekcijām, 4, 8 vai 24 adatas, 4, 8 vai 24 flakonu adapterus, 8, 16 vai 48 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Beļģija

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12,

2870 Puurs-Sint-Amands

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 201 100

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Lietošanas norādījumi

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

- a. Ievads
- b. Sagatavošanās injekcijai
- c. Enbrel šķīduma injekcijām pagatavošana

- d. Šķīdinātāja pievienošana
- e. Enbrel šķīduma ievilkšana šļircē no flakona
- f. Adata ievietošana šļircē
- g. Injekcijas vietas izvēle
- h. Injekcijas vietas sagatavošana un Enbrel šķīduma injicēšana
- i. Materiālu likvidēšana

a. Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā gatavot un injicēt Enbrel šķīdumu. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un izpildiet tos vienu pēc otra. Ārsts vai viņa palīgs Jums paskaidros, kā veikt injekciju sev vai bērnam. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, vai saprotat, kā gatavot un injicēt šķīdumu.

Šo šķīdumu injekcijām nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm.

b. Sagatavošanās injekcijai

- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, līdzenu darba virsmu.
- Zāļu devas paplātē jābūt visām turpmāk norādītām sastāvdaļām (ja kaut kā trūkst, nelietojiet zāļu devas paplāti un konsultējieties ar farmaceitu). Lietojiet tikai turpmāk minētos priekšmetus.

Nelietojiet jebkādu citu šļirci.

1 Enbrel flakons

1 pilnšļirce, kas satur dzidru, bezkrāsainu šķīdinātāju (ūdeni injekcijām)

1 adata

1 adapters flakonam

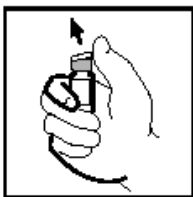
2 spirta tamponi

- Pārbaudiet derīguma termiņu gan uz flakona, gan uz šļirces marķējuma. Zāles nedrīkst lietot, ja pagājis norādītais mēnesis un gads.

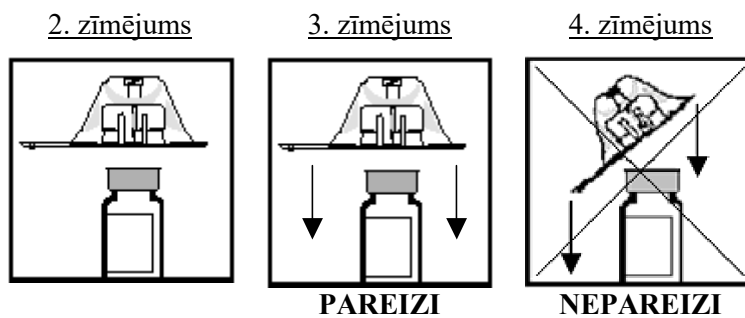
c. Enbrel šķīduma injekcijām pagatavošana

- Izņemiet no paplātes tās saturu.
- Noņemiet plastmasas vāciņu no Enbrel flakona (skatīt 1. zīmējumu). **NENONĒMIET** pelēko aizbāzni vai alumīnija gredzenu no flakona gala.

1. zīmējums

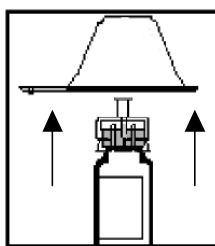


- Lai notīrītu Enbrel flakona pelēko aizbāzni, lietojiet jaunu spirta tamponu. Pēc notīrīšanas neaiztieciet aizbāzni ar rokām vai neļaujiet saskarties ar citiem priekšmetiem.
- Novietojiet flakonu stāvus uz tīras, līdzenas virsmas.
- Izņemiet flakona adapteri no papīra iesaiņojuma.
- Atstājiet flakona adapteri plastikāta iesaiņojumā un uzlieciet to uz Enbrel flakona, tādā veidā flakona adaptera smaile tiek centrēta uz gredzenveida pacēlumu flakona aizbāžņa vidū (skatīt 2. zīmējumu).
- Ar vienu roku cieši piespiediet flakonu pie līdzenās virsmas. Ar otru roku **STINGRI UZSPIEDIET TIEŠI** uz adaptera, līdz tā smaile ieduras flakona aizbāznī, un **JŪS SAJŪTAT UN DZIRDAT, KĀ ADAPTERA IETVARŠ NOSLĒDZ FLAKONU** (skatīt 3. zīmējumu). **NESPIEDIET**, ja adapters novietots slīpi (skatīt 4. zīmējumu). Ir svarīgi, lai adaptera smaile līdz galam iedurtos flakona aizbāznī.



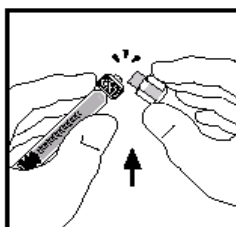
- Turot flakonu ar vienu roku, noņemiet no adaptera plastikāta iesaiņojumu (skatīt 5. zīmējumu).

5. zīmējums



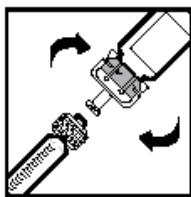
- Noņemiet šļirces aizsargapvalku, nolaužot balto galu perforācijas vietā. To var izdarīt, turot baltā gala aizsarggrīņķi, un ar otru roku satverot balto galu, un noliecot kustinot to uz augšu un leju, kamēr tas nolūzt (skatīt 6. zīmējumu). **NENOŅEMĪET** balto aizsarggrīņķi, kas palicis uz pilnšļirces.

6. zīmējums



- Nelietojiet šļirci, ja perforētais gals jau ir nolauzts. Ņemiet jaunu iepakojumu.
- Turot pilnšļirci aiz stikla korpusa (neturēt aiz baltā aizsarggrīņķa) vienā rokā un flakona adapteri (nevis flakonu) otrā rokā, savienojiet adatu ar flakona adapteri, ievietojot galu atverē, un pagrieziet pulksteņa rādītāju kustības virzienā, kamēr tie pilnībā savienojas (skatīt 7. zīmējumu).

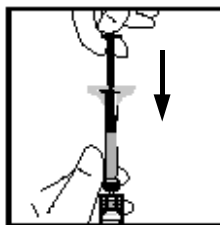
7. zīmējums



d. Šķīdinātāja pievienošana

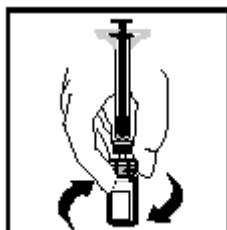
- Turot flakonu stāvus uz līdzenas virsmas, **ĻOTI LĒNI** nospiediet adatas virzuli, līdz šķīdinātājs nokļūst flakonā, tādējādi mazinot putošanos (burbuļu veidošanos) (skatīt 8. zīmējumu).
- Kad šķīdinātājs ir ievadīts Enbrel flakonā, virzulis var kustēties pats no sevis. To izraisa gaisa spiediens, un tas nav jāņem vērā.

8. zīmējums



- Kad šļirce savienota ar flakonu, ar vieglām apļveida kustībām dažas reizes pagrieziet to, lai izšķīdinātu pulveri (skatīt 9. zīmējumu). Flakonu **NEDRĪKST** kratīt. Pagaidiet līdz viss pulveris izšķīst (parasti mazāk nekā 10 minūtes). Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, un tajā nedrīkst būt nogulsnes, pārsļas vai daļiņas. Flakonā var rasties neliels daudzums baltu putu – tas ir normāli. **NELIETOJIET** Enbrel, ja flakonā viss pulveris nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Sāciet vēlreiz, lietojot jaunu zāļu devas paplāti.

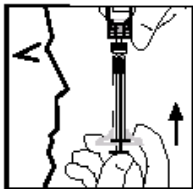
9. zīmējums



e. Enbrel šķīduma ievilkšana šļircē no flakona

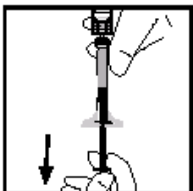
- Šļircei joprojām atrodoties flakonā un savienojumā ar adapteru, pagriežiet turētāju ar flakona vāciņu uz leju un turiet to acu līmenī. Ievelciet virzuli līdz galam atpakaļ šļircē (skatīt 10. zīmējumu).

10. zīmējums



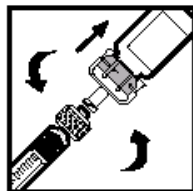
- Lēnām velkot virzuli atpakaļ, ievilciet šļircē šķidrumu (skatīt 11. zīmējumu). Pieaugušiem pacientiem šļircē ievilk visu šķidruma tilpumu. Bērniem lieto tikai daļu šķidruma, atbilstoši ārsta norādījumiem. Pēc Enbrel ievilkšanas no flakona, šļircē var būt iekļuvīš gaiss. Neuztraucieties, gaiss tiks izvadīts nākamajā darbības posmā.

11. zīmējums



- Turot flakonu apgrieztu otrādi, noskrūvējiet šļirci no adaptera, pagriežot pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam (skatīt 12. zīmējumu).

12. zīmējums



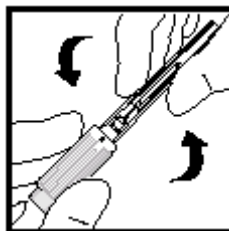
- Novietojiet uzpildīto šļirci uz tīras, līdzenas virsmas. Pārļiecinieties, lai tās gals ne ar ko nesaskartos. Uzmanieties, lai nenospiestu virzuli.

(Piezīme: pēc visu šo darbību veikšanas flakonā var palikt neliels šķidruma daudzums. Tas ir normāli.)

f. Adata ievietošana šļircē

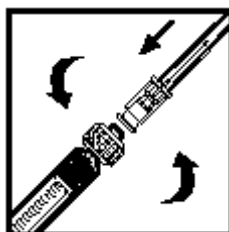
- Adata ievietota plastikāta iepakojumā, lai tā būtu sterila.
- Lai atvērtu plastikāta iepakojumu, satveriet īsāko, platāko galu ar vienu roku. Ar otru roku satveriet garāko iepakojuma galu.
- Lai atvērtu adatas iepakojumu, pagriežiet resnāko tā daļu, līdz tas nolūzt (skatīt 13. zīmējumu).

13. zīmējums



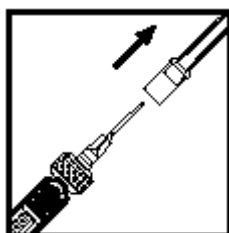
- Kad savienojuma vieta ir vaļā, izņemiet īsāko, resnāko daļu no plastikāta iepakojuma.
- Adata paliks garajā iepakojuma daļā.
- Turot adatu ar iepakojumu vienā rokā, ar otru roku paņemiet šļirci un ievietojiet šļirces galu adatas atverē.
- Savienojiet šļirci un adatu, pagriežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz tās pilnībā ir savienājušās (skatīt 14. zīmējumu).

14. zīmējums



- Noņemiet adatas uzgali, stingri pavelkot to taisni nost no šļirces, lai nepieskartos adatai vai adata nepieskartos citām virsmām (skatīt 15. zīmējumu). Lai izvairītos no adatas sabojāšanas, jāuzmanās, lai uzgalis tā noņemšanas laikā netiktu saliekts vai sagriezts.

15. zīmējums



- Lai atbrīvotos no šļircē esošajiem gaisa burbuļiem, turot šļirci vertikāli, lēnām nospiediet virzuli, lai gaiss ir izspiests (skatīt 16. zīmējumu).

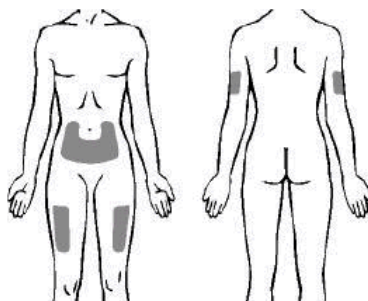
16. zīmējums



g. Injekcijas vietas izvēle

- Ieteicamas trīs Enbrel injicēšanas vietas: 1) augšstilbu priekšpusēs vidusdaļā, 2) vēders, izņemot 5 cm zonu ap nabu un 3) augšdelmu mugurpuse (skatīt 17. zīmējumu). Ja injekciju veicat pats sev, nevajadzētu izvēlēties augšdelmu mugurpusi.

17. zīmējums

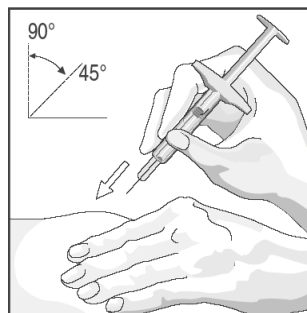


- Katrai injekcijai jāizvēlas cita injekcijas vieta. Jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injekciju **NEDRĪKST** veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veiktās injekcijas vietas).
- Ja Jums vai bērnam ir psoriāze, jācenšas neveikt injekciju tieši paceltajos, sabiezinātajos, sārtajos vai zvīņainajos ādas laukumos („psoriātiski ādas bojājumi”).

h. Injekcijas vietas sagatavošana un Enbrel šķīduma injicēšana

- Izmantojot spirta tamponu, ar aplveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts Enbrel. Atkārtoti **nepieskarieties** šim laukumam pirms injekcijas.
- Kad notīrītā ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku satveriet un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli.
- Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45 līdz 90° leņķī pret ādu (skatīt 18. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet vispiemērotāko injicēšanas leņķi sev vai bērnam. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

18. zīmējums



- Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satverto ādas kroku. Ar brīvo roku pieturiet šļirci pie pamatnes, lai stabilizētu to. Pēc tam spiediet virzuli un **lēni**, vienmērīgi injicējiet visu šķīdumu (skatīt 19. zīmējumu).

19. zīmējums



- Kad šļirce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta.
- Piespiediet vates tamponu injekcijas vietai 10 sekundes. Var rasties neliela asiņošana. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu. Var lietot pārsēju.

i. Materiālu likvidēšana

- Šļirci un adatas **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti. Adata un šļirci likvidējiet, ievērojot ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiēt savam ārstam, medicīnas māasai vai farmaceitam, kas pārzina Enbrel lietošanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

etanercept

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Enbrel var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta, smaga aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Enbrel parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Enbrel var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Enbrel var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), Enbrel var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

Enbrel tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šādu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sāpoša elpa, reibonis vai izsitumi, Enbrel injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimojat ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.

- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē Enbrel, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns Enbrel lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Latekss:** adatas uzgalis ir no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Ja adatas uzgalis jānoņem vai Enbrel jāievada personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu, pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pret diabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmt Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Enbrel satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Enbrel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pilnšļirce ir pieejama ar 25 mg un 50 mg devas stiprumu.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Enbrel injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Enbrel un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Enbrel nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu Enbrel stiprumu (10 mg, 25 mg vai 50 mg).

Poliartīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, tiks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Sīkāka informācija, kā injicēt Enbrel, ir sniegta 7. punktā „Lietošanas norādījumi”. Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas)

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus;

aknu asins analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).

- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pilnšļirces pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc šļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet 15-30 minūtes, lai Enbrel šķīdums sasiltu līdz istabas temperatūrai**. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties.

Enbrel var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Enbrel izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu šļircē. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katra pilnšļirce satur 0,5 ml šķīduma, kurā ir 25 mg etanercepta.

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katra pilnšļirce satur 1,0 ml šķīduma, kurā ir 50 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir: saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Enbrel ir pieejams pilnšļircēs, kas satur dzidru, bezkrāsainu, viegli iedzeltenu vai viegli brūnganu injekciju šķīdumu (šķīdums injekcijām). Katrs iepakojums satur 4, 8, 12 vai 24 pilnšļirces un 4, 8, 12 vai 24 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Enbrel ir pieejams pilnšļircēs, kas satur dzidru, bezkrāsainu, viegli iedzeltenu vai viegli brūnganu injekciju šķīdumu (šķīdums injekcijām). Katrs iepakojums satur 2, 4 vai 12 pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Lietošanas norādījumi

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

Ievads

- 1. solis: Sagatavošanās injekcijai**
- 2. solis: Injekcijas vietas izvēle**
- 3. solis: Enbrel šķīduma injicēšana**
- 4. solis: Materiālu likvidēšana**

Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā gatavot un injicēt Enbrel šķīdumu. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un izpildiet tos vienu pēc otra. Ārsts vai viņa palīgs Jums paskaidros, kā veikt injekciju sev vai bērnam. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, vai saprotat, kā gatavot un injicēt šķīdumu.

Enbrel šķīdumu injekcijām pirms lietošanas nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm.

1. solis: Sagatavošanās injekcijai.

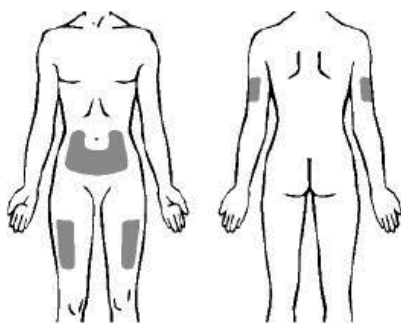
1. Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, līdzenu virsmu.
2. No ledusskapja izņemiet Enbrel kastīti ar pilnšļircēm un novietojiet to uz līdzenas virsmas. Sākot no viena augšējā stūra, velciet nost papīra pārklājumu no paplātes augšas un sāniem. Izņemiet vienu pilnšļirci un vienu spirta tamponu un novietojiet tos uz izvēlētas virsmas. Nekratiet Enbrel pilnšļirci. Pārlokiet papīra pārklājumu atpakaļ virs paplātes un ievietojiet atpakaļ ledusskapī kastīti ar atlikušajām pilnšļircēm. Kā uzglabāt Enbrel, skatiet 5. apakšpunktā. Ja Jums ir kādi jautājumi par Enbrel uzglabāšanu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai saņemtu sīkāku informāciju.
3. **Jums jāpagaida 15-30 minūtes, lai pilnšļircē esošais Enbrel šķīdums sasilst līdz istabas temperatūrai. NENONEMIET** adatas uzgali, kamēr pilnšļirce nav sasilusi līdz istabas temperatūrai. Ja pagaidīsiet, līdz šķīdums būs sasilis līdz istabas temperatūrai, injekcija, iespējams, kļūs patīkamāka. Nesildiet Enbrel, izmantojot citus veidus (piemēram, nesildiet mikroviļņu krāsnī vai siltā ūdenī).
4. Salieciet kopā visus piederumus, kas nepieciešami injekcijas veikšanai. Tie ir spirta tamponi no Enbrel kastītes un vate vai marle.

5. Nomazgājiet rokas ar siltu ūdeni un ziepēm.
6. Apskatiet šķīdumu šļircē. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

2. solis: Injekcijas vietas izvēle

1. Trīs ieteicamās vietas Enbrel injicēšanai ar pilnšļirci: 1) augšstilbu priekšpusē vidusdaļā, 2) vēders, izņemot 5 cm zonu ap nabu, un 3) augšdelmu mugurpusē (skatīt 1. zīmējumu). Ja injekciju veicat pats sev, nevajadzētu izvēlēties augšdelmu mugurpusi.

1. zīmējums



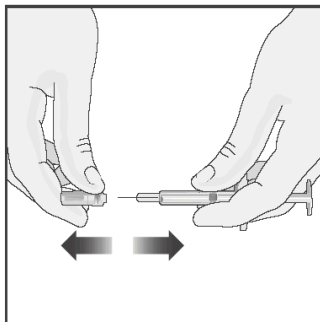
2. Katrai injekcijai jāizvēlas cita injekcijas vieta. Jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injekciju nedrīkst veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veiktās injekcijas vietu).
3. Ja Jums vai bērnam ir psoriāze, jācenšas neveikt injekciju tieši paceltajos, sabiezinātajos, sārtajos vai zvīņainajos ādas laukumos („psoriātiski ādas bojājumi”).

3. solis: Enbrel šķīduma injicēšana

1. Izmantojot spirta tamponu, ar aplveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts Enbrel. Atkārtoti **NEPIESKARIETIES** šim laukumam pirms injekcijas.
2. Paņemiet pilnšļirci no līdzienās virsmas. Noņemiet adatas uzgali, stingri velkot to taisni prom no šļirces (skatīt 2. zīmējumu). **Lai izvairītos no adatas sabojāšanas, jāuzmanās, lai uzgalis netiktu saliekts vai sagriezts.**

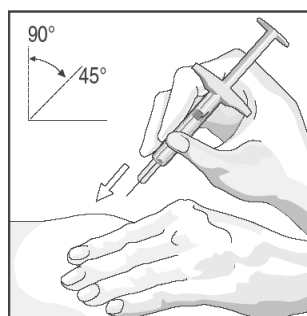
Noņemot adatas uzgali, adatas galā var parādīties šķīduma piliens; tas ir normāli. Nepieskarieties adatai vai neļaujiet tai saskarties ar citām virsmām. Nespiediet vai nepieskarieties virzulim. Tas var izraisīt šķīduma noplūšanu.

2. zīmējums



3. Kad notīrītā ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku satveriet un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli.
4. Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45 līdz 90° leņķī pret ādu (skatīt 3. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet vispiemērotāko injicēšanas leņķi sev vai bērnam. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

3. zīmējums



5. Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satverto ādas kroku. Ar brīvo roku pieturiet šļirci pie pamatnes, lai stabilizētu to. Pēc tam spiediet virzuli un **lēni**, vienmērīgi injicējiet visu šķīdumu (skatīt 4. zīmējumu).

4. zīmējums



6. Kad šļirce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta. Var rasties neliela asiņošana. Uz 10 sekundēm tai varat piespiest vati vai marli. **Neberzējiet** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, var lietot pārsēju.

4. solis: Materiālu likvidēšana

- Pilnšļirce paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Šļirci un adatu **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti. **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nelieciet adatai virsū uzgali. Adatu un šļirci likvidējiet, ievērojot ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam ārstam, medicīnas māasai vai farmaceitam, kas pārziņā Enbrel lietošanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *etanercept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Enbrel var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta, smaga aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Enbrel parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Enbrel var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Enbrel var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), Enbrel var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

Enbrel tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šābu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sāpoša elpošana, reibonis vai izsitumi, Enbrel injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimojat ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns

uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.

- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē Enbrel, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns Enbrel lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai nepieciešama profilaktiska terapija pret vējbakām.
- **Latekss:** MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis ir no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Ja adatas uzgalis jānoņem vai Enbrel jāievada personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu, pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pret diabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Enbrel satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Enbrel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums ir izrakstīts Enbrel 25 mg stiprums. Ir pieejams arī Enbrel 50 mg stiprums, ja ordinē 50 mg devu.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Enbrel injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Enbrel un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Enbrel nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu Enbrel stiprumu (10 mg, 25 mg vai 50 mg).

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Sīkāka informācija, kā injicēt Enbrel, ir sniegta 7. punktā „Lietošanas norādījumi”. Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus;

aknu asins analīžu vērtību paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).

- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļirces uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet 15-30 minūtes, lai Enbrel šķīdums pilnšļircē sasiltu līdz istabas temperatūrai**. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties.

Enbrel var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Enbrel izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu caur pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiņiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katra MYCLIC pildspalvveida pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir: saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel ir pieejams kā injekciju šķīdums pildspalvveida pilnšļircē (MYCLIC) (šķīdums injekcijām). MYCLIC pilnšļirce satur dzidru, bezkrāsainu, viegli iedzeltenu vai viegli brūnganu injekciju šķīdumu. Katrs iepakojums satur 4, 8 vai 24 pilnšļirces un 4, 8 vai 24 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

Beļģiē/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

SlovenijaPfizer 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

7. Lietošanas norādījumi

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (etanercept)

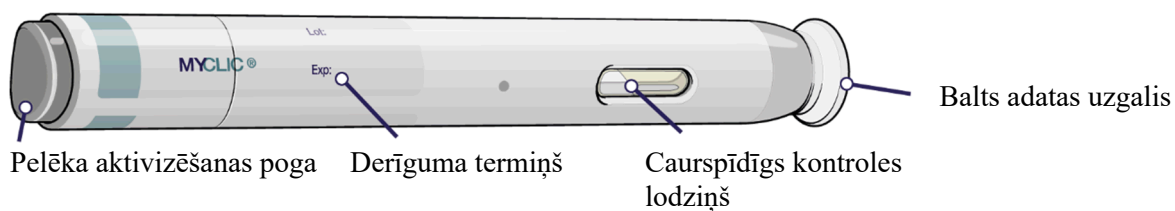
Tikai subkutānai injekcijai

Ievads

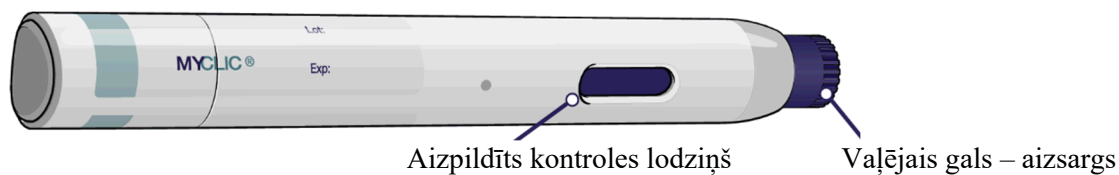
- Tālāk sniegtajos norādījumos paskaidrots, kā izmantot MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci, lai injicētu Enbrel.
- Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un soli pa solim ievērojiet tos.
- Jūsu veselības aprūpes speciālists Jums paskaidros, kā injicēt Enbrel. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kā pareizi lietot MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci.
- Ja Jums ir jautājumi par injekcijas veikšanu, vaicājiet savam veselības aprūpes speciālistam.

MYCLIC pildspalvveida pilnšļircē

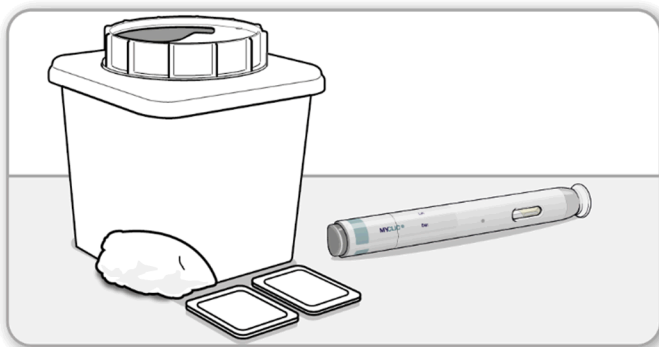
Pirms injekcijas



Pēc injekcijas

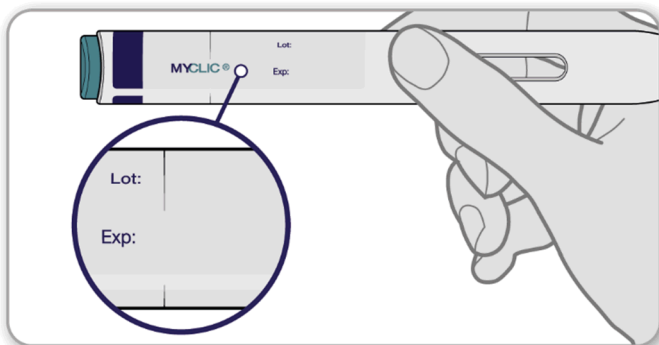


1. solis. Sagatavošanās Enbrel injekcijai



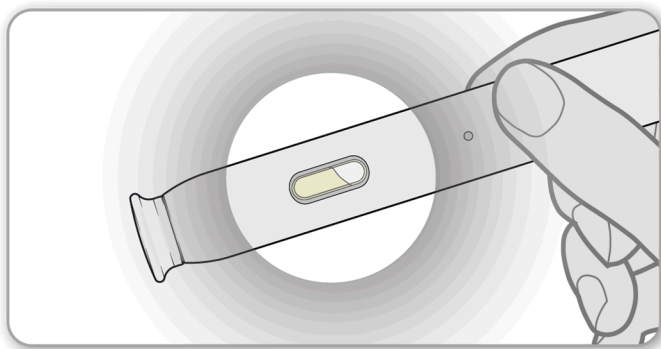
- **Novietojiet** injekcijas veikšanai nepieciešamos piederumus uz tīras, labi apgaismotas, līdzenas virsmas:
 - o vienu MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci;
 - o vienu spirta tamponu;
 - o piemērotu, asiem priekšmetiem paredzētu tvertni (nav iekļauta);
 - o tīrus vates vai marles tamponus (nav iekļauti).
- **Nekratiet** pildspalvveida pilnšļirci.
- **Nenoņemiet** balto uzgali, pirms netiek prasīts to darīt.
- Lai injekcija būtu patīkamāka, atstājiet pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu balto uzgali istabas temperatūrā apmēram 15–30 minūtes.
- **Neizmantojiet** citas metodes, lai sasildītu pildspalvveida pilnšļirci.

2. solis. Pārbaudiet marķējumā norādīto derīguma termiņu un devu



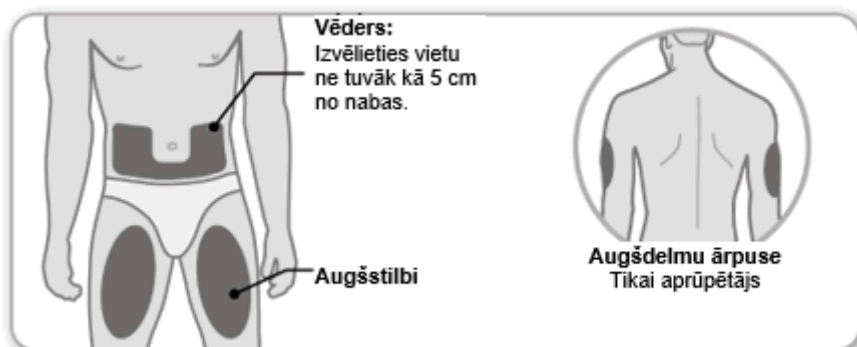
- **Pārbaudiet** derīguma termiņu (mēnesis/gads), kas uzdrukāts uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma.
- **Pārliedzinieties**, vai uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma norādīts pareizais devas stiprums.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies vai ja tā nav Jums noteiktā zāļu deva, un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību.

3. solis. Pārbaudiet zāles



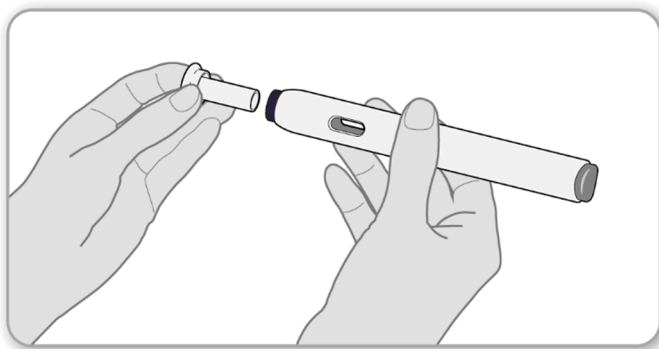
- **Apskatiet** šķīdumu caur pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, un tas var saturēt sīkas baltas vai praktiski caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats.
- **Nelietojiet** šīs zāles, ja tās ir mainījušas krāsu, ir duļķainas vai ja tajās ir daļiņas, kas izskatās citādi, nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību.
- **Piezīme.** Kontroles lodziņā var būt redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.

4. solis. Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu



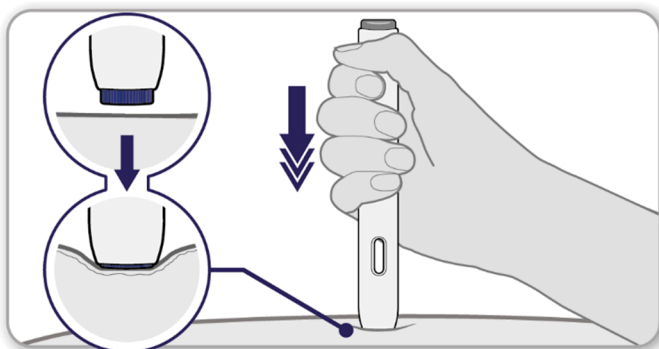
- **Izvēlieties** injekcijas vietu augšstilba priekšpusē vidusdaļā vai vietā vēdera rajonā, kas atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas. Ja zāles Jums injicē aprūpētājs, var izmantot arī augšdelma ārējo daļu.
- **Katru nākamo reizi** injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējā dūriena vietas. **Neinjicējiet** ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar zemādas asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Izvairieties no rētām un strijām. Ja Jums ir psoriāze, **neinjicēt** tieši paceltajā, biezajā, sārtajā vai zvīņainajā ādas rajonā.
- **Nomazgājiet** injekcijas vietu ar ziepēm un ūdeni vai notīriet ar spirta tamponu, ja tā ir ērtāk.
- **Ļaujiet** injekcijas vietai nožūt. **Nepieskarieties** notīrītajai injekcijas vietai, kā arī nežāvējiet vēdinot un nepūtiet gaisu uz tās.

5. solis. Noņemiet adatas uzgali



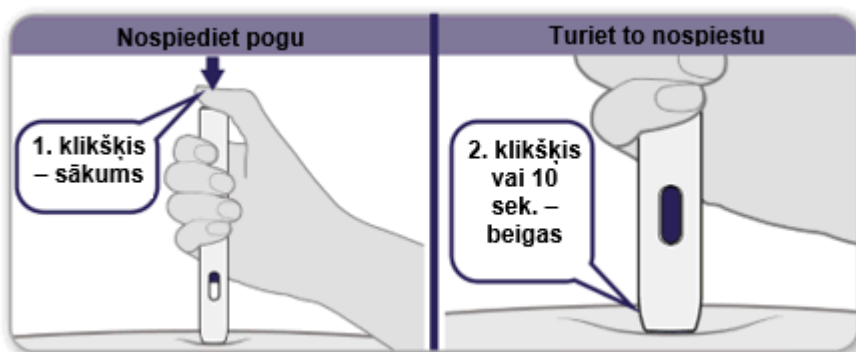
- **Noņemiet** balto adatas uzgali, to velkot taisni uz āru. **Nesalieciet** uzgali, to noņemot.
- Pēc tam, kad uzgalis ir noņemts, to **nedrīkst** likt atpakaļ.
- Pēc uzgaļa noņemšanas pildspalvveida pilnšļirces galā būs redzama neliela daļa adatas aizsarga purpura krāsā. **Nedrīkst** spiest uz aizsarga galu ar pirkstu vai īkšķi.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nokritusi bez uzgaļa uz adatas.
Piezīme. Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.

6. solis. Spiediet pildspalvveida pilnšļirci cieši pie ādas



- **Spiediet** pildspalvveida pilnšļirces vaļējo galu cieši pie ādas 90 grādu leņķī tā, lai purpura adatas aizsargs pilnībā tiktu iebīdīts pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē.
Piezīme. Jūs varēsiet nospiegt pelēko pogu tikai tad, ja adatas aizsargs būs pilnībā iebīdīts pilnšļirces iekšpusē.
Ādas saspišana vai pastiepšana pirms injicēšanas var padarīt injekcijas vietu stingrāku, tādējādi atvieglojot injekcijas pogas nospiešanu.

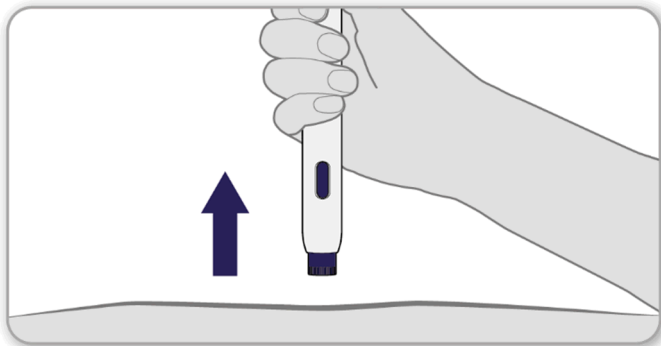
7. solis. Sāciet injicēšanu



- **Spiediet** pelēko pogu līdz galam, līdz atskan **klikšķis**. Klikšķis norāda, ka injekcija ir sāкта.

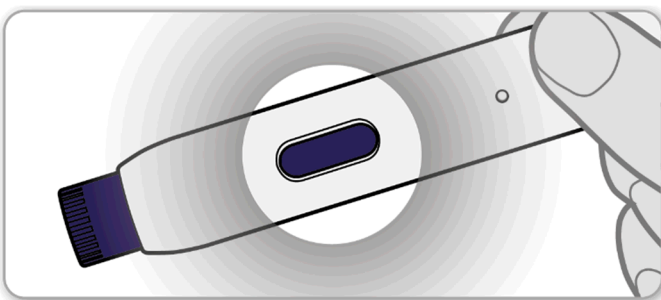
- **Turpiniet turēt** pildspalvveida pilnšļirci cieši piespiestu ādai, līdz izdzirdat **otru klikšķi** vai kamēr paiet 10 sekundes kopš pirmā klikšķa (atkarībā no tā, kas notiek vispirms).
Piezīme. Ja Jums neizdodas sākt injekciju, kā aprakstīts iepriekš, piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ciešāk ādai un vēlreiz nospiediet pelēko pogu.

8. solis. Noņemiet no ādas



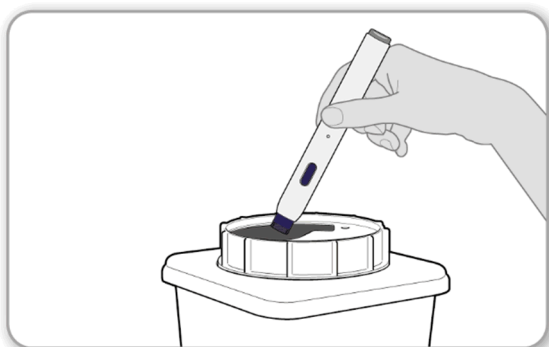
- **Noņemiet** pildspalvveida pilnšļirci no ādas, paceļot to tieši virs injekcijas vietas.
- Adata purpura aizsargs automātiski nosegs adatu.

9. solis. Pārbaudiet kontroles lodziņu



- **Pārbaudiet** pildspalvveida pilnšļirces kontroles lodziņu. Tam jābūt viscaur purpura krāsā.
- Ja lodziņš nav purpura krāsā, iespējams, Jūs neesat saņēmis visu devu. Sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību. **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti. **Neizmantojiet** citu pildspalvveida pilnšļirci.
- Ja injekcijas vietā ir radusies neliela asiņošana, uz 10 sekundēm piespiediet injekcijas vietai vati vai marli. **Neberzējiet** injekcijas vietu.
Piezīme. Injicēšanas poga var palikt nospiesta pozīcijā. Tas ir normāli.

10. solis. Likvidēšana



- **Likvidējiet** izmantoto pildspalvveida pilnšļirci, kā to norādījis veselības aprūpes speciālists. **Nemēģiniet** atkārtoti uzlikt uzgali pildspalvveida pilnšļircei.
- **Nespiediet** uz adatas aizsarga gala. Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam veselības aprūpes speciālistam.

--Lietošanas norādījumu beigas--

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *etanercept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Enbrel var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta**, **psoriātiska artrīta**, smaga **aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta** un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Enbrel parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Enbrel var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Enbrel var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstu un pēdu locītavām), Enbrel var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

Enbrel tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šābu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sāpīga elpa, reibonis vai izsitumi, Enbrel injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimojat ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, neliels paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns

uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.

- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē Enbrel, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns Enbrel lietošanas laikā esat saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Latekss:** MYCLIC pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalis ir no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Ja adatas uzgalis jānoņem vai Enbrel jāievada personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu, pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pret diabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Enbrel satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Enbrel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāji savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums ir izrakstīta Enbrel 50 mg deva. Ir pieejama arī Enbrel 25 mg deva, ja ordinē 25 mg.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Enbrel injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Enbrel un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Enbrel nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu Enbrel stiprumu (10 mg, 25 mg vai 50 mg).

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Sīkāka informācija, kā injicēt Enbrel, ir sniegta 7. punktā „Lietošanas norādījumi”. Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus;

aknu asins analīžu vērtību paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).

- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un MYCLIC pildspalvveida pilnšļircis pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pildspalvveida pilnšļircis uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pildspalvveida pilnšļircis izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet 15-30 minūtes, lai Enbrel šķīdums pilnšļircē sasiltu līdz istabas temperatūrai**. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties.

Enbrel var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Enbrel izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu caur pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījies krāsā, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katra MYCLIC pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir: saharoze, nātrija hlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, nātrija hidroģēnfosfāta dihidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel ir pieejams kā injekciju šķīdums pildspalvveida pilnšļircēs (MYCLIC) (šķīdums injekcijām). MYCLIC pilnšļirce satur dzidru, bezkrāsainu, viegli iedzeltenu vai viegli brūnganu injekciju šķīdumu. Katrs iepakojums satur 2, 4 vai 12 pilnšļirces un 2, 4 vai 12 spirta tamponus. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

7. Lietošanas norādījumi

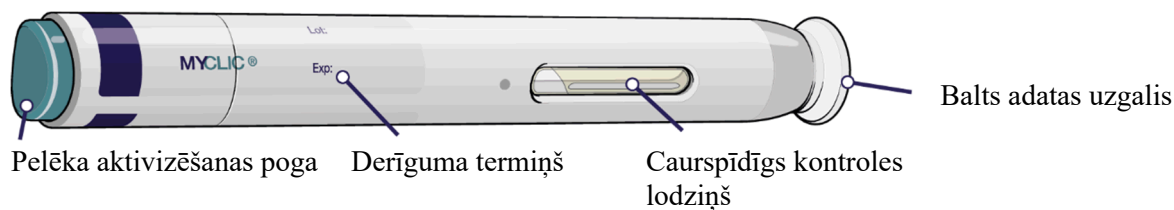
Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (etanercept) Tikai subkutānai injekcijai

Ievads

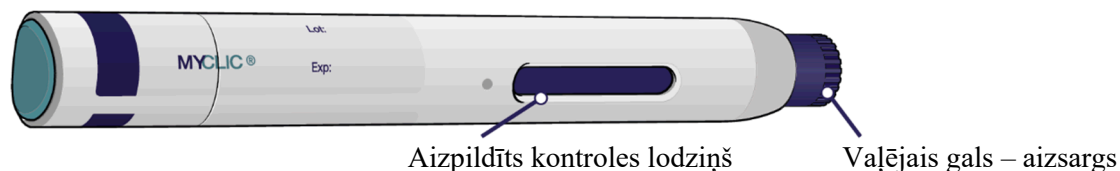
- Tālāk sniegtajos norādījumos ir paskaidrots, kā izmantot MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci, lai injicētu Enbrel.
- Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un soli pa solim ievērojiet tos.
- Jūsu veselības aprūpes pakalpojumu sniedzējs Jums paskaidros, kā injicēt Enbrel. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kā pareizi lietot MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci.
- Ja Jums ir jautājumi par injekcijas veikšanu, vaicājiēt savam veselības aprūpes speciālistam.

MYCLIC pildspalvveida pilnšļircē

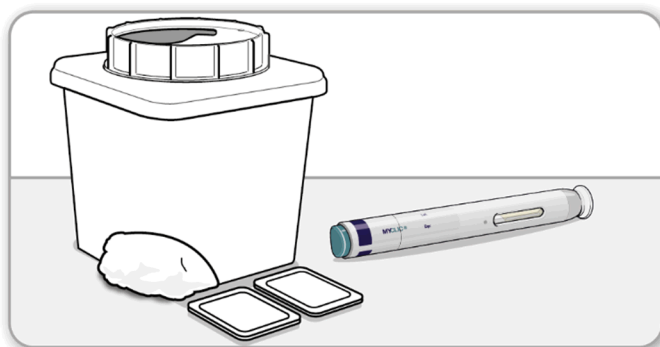
Pirms injekcijas



Pēc injekcijas



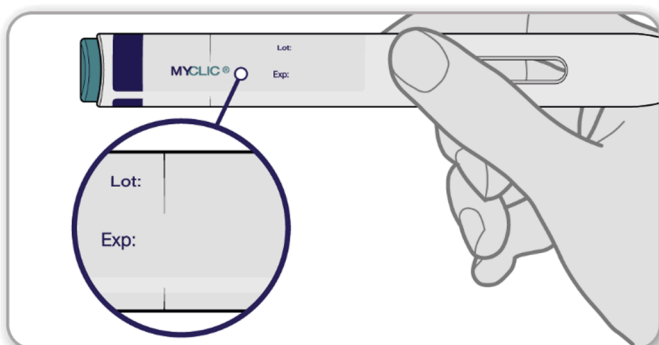
1. solis. Sagatavošanās Enbrel injekcijai



- **Novietojiet** injekcijas veikšanai nepieciešamos piederumus uz tīras, labi apgaismotas, līdzenas virsmas:
 - o vienu MYCLIC pildspalvveida pilnšļirci;

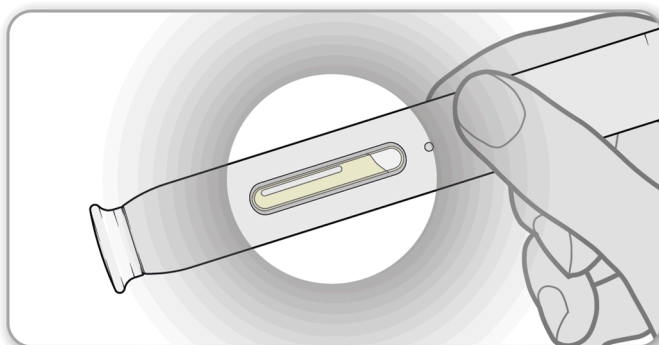
- o vienu spirta tamponu;
- o piemērotu, asiem priekšmetiem paredzētu tvertni (nav iekļauta);
- o tīrus vates vai marles tamponus (nav iekļauti).
- **Nekratiet** pildspalvveida pilnšļirci.
- **Nenoņemiet** balto uzgali, pirms netiek prasīts to darīt.
- Lai injekcija būtu patīkamāka, atstājiet savu pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu balto uzgali istabas temperatūrā apmēram 15–30 minūtes.
- **Neizmantojiet** citas metodes, lai sasildītu pildspalvveida pilnšļirci.

2. solis. Pārbaudiet marķējumā norādīto derīguma termiņu un devu



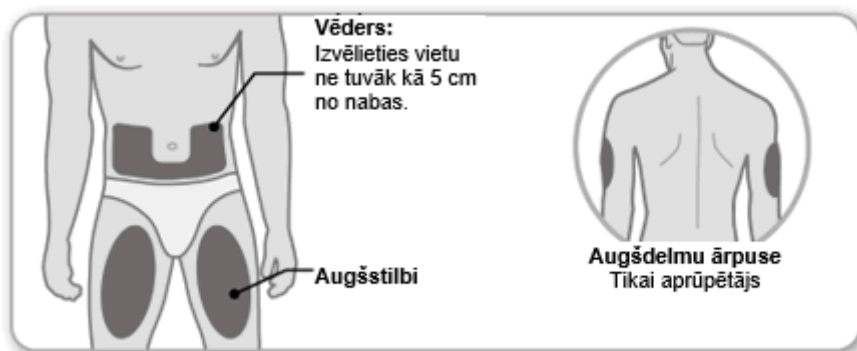
- **Pārbaudiet** derīguma termiņu (mēnesis/gads), kas uzdrukāts uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma.
- **Pārliecinieties**, vai uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma norādīts pareizais devas stiprums.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja derīguma termiņš ir beidzies vai ja tā nav Jums noteiktā zāļu deva, un sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību.

3. solis. Pārbaudiet zāles



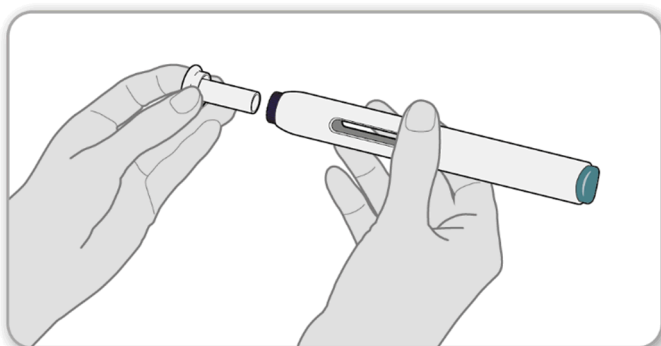
- **Apskatiet** šķīdumu caur pildspalvveida pilnšļirces caurspīdīgo kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, un tas var saturēt sīkas baltas vai praktiski caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats.
- **Nelietojiet** šīs zāles, ja tās ir mainījušas krāsu, ir duļķainas vai ja tajās ir daļiņas, kas izskatās citādi, nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību.
- **Piezīme.** Kontroles lodziņā var būt redzami gaisa burbuļi. Tas ir normāli.

4. solis. Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu



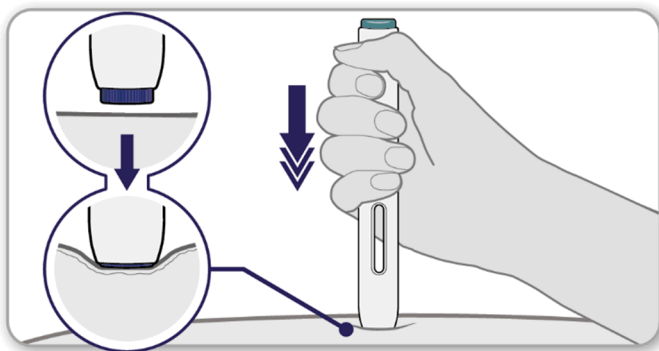
- **Izvēlieties** injekcijas vietu augšstilba priekšpusē vidusdaļā vai vietā vēdera rajonā, kas atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas. Ja zāles Jums injicē aprūpētājs, var izmantot arī augšdelma ārējo daļu.
- **Katru nākamo reizi** injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējā dūriena vietas. **Neinjicējiet** ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar zemādas asinsizplūdumu vai sabiezējumu. Izvairieties no rētām un strijām. Ja Jums ir psoriāze, **neinjicēt** tieši paceltajā, biežajā, sārtajā vai zvīņainajā ādas rajonā.
- **Nomazgājiet** injekcijas vietu ar ziepēm un ūdeni vai notīriet ar spirta tamponu, ja tā ir ērtāk.
- **Ļaujiet** injekcijas vietai nožūt. **Nepieskarieties** notīrītajai injekcijas vietai, kā arī nežāvējiet vēdinot un nepūtiet gaisu uz tās.

5. solis. Noņemiet adatas uzgali



- **Noņemiet** balto adatas uzgali, to velkot taisni uz āru. **Nesalieciet** uzgali, to noņemot.
- Pēc tam, kad uzgalis ir noņemts, to **nedrīkst** likt atpakaļ.
- Pēc uzgaļa noņemšanas pildspalvveida pilnšļircē galā būs redzama neliela daļa adatas aizsarga purpura krāsā. **Nedrīkst** spiest uz aizsarga galu ar pirkstu vai īkšķi.
- **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja tā ir nokritusi bez uzgaļa uz adatas.
Piezīme. Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.

6. solis. Spiediet pildspalvveida pilnšļirci cieši pie ādas



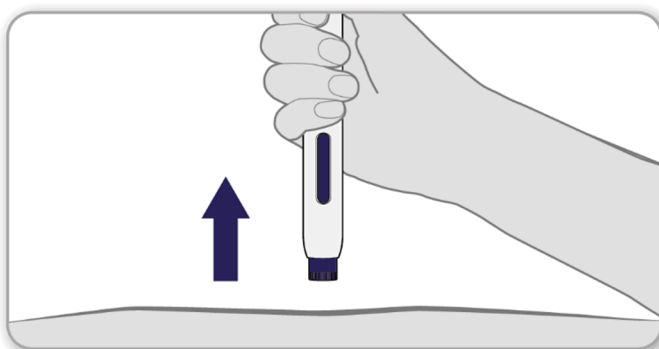
- **Spiediet** pildspalvveida pilnšļirces vaļējo galu cieši pie ādas 90 grādu leņķī tā, lai purpura adatas aizsargs pilnībā tiktu iebīdīts pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē.
Piezīme. Jūs varēsiet nospiegt pelēko pogu tikai tad, ja adatas aizsargs būs pilnībā iebīdīts pilnšļirces iekšpusē.
Ādas saspiešana vai pastiepšana pirms injicēšanas var padarīt injekcijas vietu stingrāku, tādējādi atvieglojot injekcijas pogas nospiešanu.

7. solis. Sāciet injicēšanu



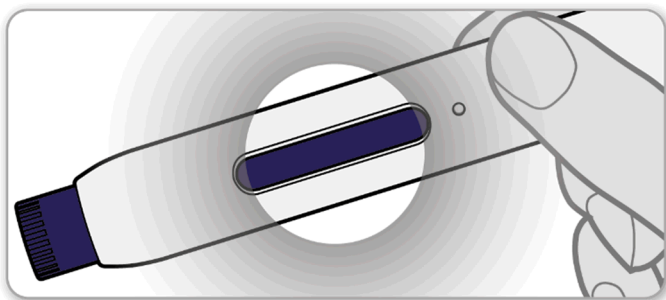
- **Spiediet** pelēko pogu līdz galam, līdz atskan **klikšķis**. Klikšķis norāda, ka injekcija ir sāкта.
- **Turpiniet turēt** pildspalvveida pilnšļirci cieši piespiestu ādai, līdz izdzirdat **otru klikšķi** vai kamēr paiet 10 sekundes kopš pirmā klikšķa (atkarībā no tā, kas notiek vispirms).
Piezīme. Ja Jums neizdodas sākt injekciju, kā aprakstīts iepriekš, piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ciešāk ādai un vēlreiz nospiediet pelēko pogu.

8. solis. Noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ādas



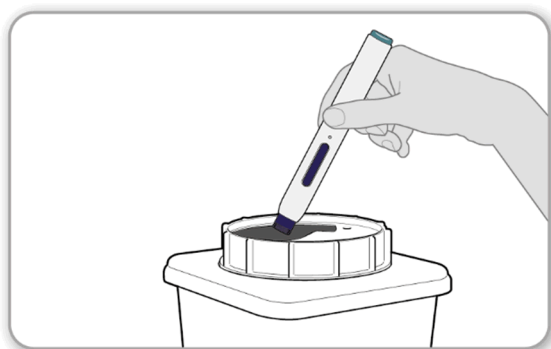
- **Noņemiet** pildspalvveida pilnšļirci no ādas, paceļot to tieši virs injekcijas vietas.
- Adatas purpura aizsargs automātiski nosegs adatu.

9. solis. Pārbaudiet kontroles lodziņu



- **Pārbaudiet** pildspalvveida pilnšļirces kontroles lodziņu. Tam jābūt viscaur purpura krāsā.
- Ja lodziņš nav purpura krāsā, iespējams, Jūs neesat saņēmis visu devu. Sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu palīdzību. **Nelietojiet** pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti. **Neizmantojiet** citu pildspalvveida pilnšļirci.
- Ja injekcijas vietā ir radusies neliela asiņošana, uz 10 sekundēm piespiediet injekcijas vietai vati vai marli. **Neberzējiet** injekcijas vietu.
Piezīme. Injicēšanas poga var palikt nospiestā pozīcijā. Tas ir normāli.

10. solis. Likvidēšana



- **Likvidējiet** izmantoto pildspalvveida pilnšļirci, kā to norādījis veselības aprūpes speciālists. **Nemēģiniet** atkārtoti uzlikt uzgali pildspalvveida pilnšļircei.
- **Nespiediet** uz adatas aizsarga gala. Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam veselības aprūpes speciālistam.

--Lietošanas norādījumu beigas--

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem *etanercept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 7 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas norādījumi

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Enbrel tiek nozīmēts šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma
 - Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana,

- reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- ja Jūsu bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šaubu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- ja bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jūsu bērnam ir alerģiska reakcija, kas izpaužas kā, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sāpoša elpa, reibonis vai izsitumi, Enbrel injicēšana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāvērsas pie ārsta.
- **Latekss:** šļirces gumijas uzgalis ir izgatavots no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Pirms Enbrel lietošanas sazinieties ar ārstu, ja ar šļirci rīkosies vai Enbrel tiks ievadīts personai ar zināmu vai iespējamu paaugstinātu jutību (alerģiju) pret lateksu.
- **Infekcijas/operācijas:** ja bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja bērns ir slimojis ar recidivējošām infekcijām vai slimo ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūsu bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad bērns būs pārtraucis lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai bērnam nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākt lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūsu bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja viņam ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jūsu bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jūsu bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns ir slimojis ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pastāstiet ārstam, ja bērnam ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis, pirms viņam nozīmē Enbrel.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
- Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēži, ieskaitot neparastu veidu vēžus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve. Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.

- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns Enbrel lietošanas laikā ir saskāries ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pret diabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja bērns lieto zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pret diabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jums vai bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņemat Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka, mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimto defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Enbrel

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Bērniem vai pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

10 mg flakons ir paredzēts bērniem, kuriem parakstīta 10 mg vai mazāka deva. Katrs flakons jāizlieto tikai vienreizējā devā vienam pacientam, un atlikušais šķīdums ir jāiznīcina.

Poliartīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimums 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (augstākais 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, tiks pārtraukt lietot šīs zāles.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Pirms lietošanas pulveris jāizšķīdina. **Sīkāka informācija, kā sagatavot un injicēt Enbrel, ir sniegta 7. punktā „Lietošanas norādījumi”.** Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-ās) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajās dienās. Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat bērnam jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jūsu bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz bērna ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai arī nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).

- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Smagas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgs iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Pirms Enbrel šķīduma pagatavošanas Enbrel vienu reizi var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst uzglabāt ledusskapī atkārtoti. Enbrel jāiznīcina, ja tas netiek izmantots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ieteicams pierakstīt datumu, kad Enbrel tiek izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne ilgāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja). Šis jaunais derīguma termiņš nedrīkst pārsniegt termiņu, kas norādīts uz ārējā iepakojuma.

Pēc Enbrel šķīduma sagatavošanas to vajadzētu izlietot nekavējoties. Tomēr šķīdumu var izlietot 6 stundu laikā pēc pagatavošanas, uzglabājot to temperatūrā līdz 25°C.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs vai satur daļiņas. Šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, bez nogulsniem, pārslām vai daļiņām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katrs Enbrel 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem flakons satur 10 mg etanercepta. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur etanerceptu 10 mg/ml.

Citas sastāvdaļas ir:

Pulveris: mannīts (E421), saharoze un trometamols.

Šķīdinātājs: ūdens injekcijām.

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel 10 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai bērniem tiek piegādāts kā balts pulveris ar šķīdinātāju injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām). Katrs iepakojums satur 4 flakonus, 4 pilnšļirces ar ūdeni injekcijām, 4 adatas, 4 flakona adapterus un 8 spirta tamponus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Beļģija

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12,

2870 Puurs-Sint-Amands

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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 (0)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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Lietošanas norādījumi

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

- a. Ievads
- b. Sagatavošanās injekcijai
- c. Enbrel šķīduma injekcijām pagatavošana
- d. Šķīdinātāja pievienošana
- e. Enbrel šķīduma ievilkšana šļircē no flakona
- f. Adata ievietošana šļircē
- g. Injekcijas vietas izvēle
- h. Injekcijas vietas sagatavošana un Enbrel šķīduma injicēšana
- i. Materiālu likvidēšana

a. Ievads

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā gatavot un injicēt Enbrel šķīdumu. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šos norādījumus un izpildiet tos vienu pēc otra. Bērna ārsts vai viņa palīgs Jums paskaidros, kā veikt injekciju bērnam un kāds zāļu daudzums jāievada. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat pārliecināts, vai saprotat, kā gatavot un injicēt šķīdumu.

Šo šķīdumu injekcijām nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm vienā šļircē vai flakonā. Norādījumus par Enbrel uzglabāšanu skatīt 5. punktā.

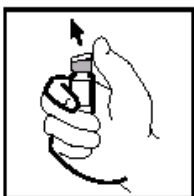
b. Sagatavošanās injekcijai

- Rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Izvēlieties tīru, labi apgaismotu, līdzenu darba virsmu.
- Zāļu devas paplātē jābūt visām turpmāk norādītām sastāvdaļām (ja kaut kā trūkst, nelietojiet zāļu devas paplāti un konsultējieties ar farmaceitu). Lietojiet tikai turpmāk minētos priekšmetus.
NELIETOJIET jebkādu citu šļirci.
 - 1 Enbrel flakons*
 - 1 pilnšļirce, kas satur dzidru, bezkrāsainu šķīdinātāju (ūdeni injekcijām)*
 - 1 adata*
 - 1 adapters flakonam*
 - 2 spirta tamponi*
- Pārbaudiet derīguma termiņu gan uz flakona, gan uz šļirces marķējuma. Zāles nedrīkst lietot, ja pagājis norādītais mēnesis un gads.

c. **Enbrel šķīduma injekcijām pagatavošana**

- Izņemiet no paplātes tās saturu.
- Noņemiet plastmasas vāciņu no Enbrel flakona (skatīt 1. zīmējumu). **NENONĒMIET** pelēko aizbāzni vai alumīnija gredzenu no flakona gala.

1. zīmējums

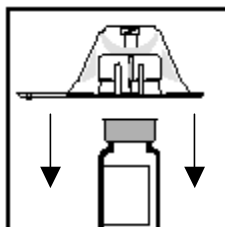


- Lai notīrītu Enbrel flakona pelēko aizbāzni, lietojiet jaunu spirta tamponu. Pēc notīrīšanas neaiztīciet aizbāzni ar rokām vai neļaujiet saskarties ar citiem priekšmetiem.
- Novietojiet flakonu stāvus uz tīras, līdzenas virsmas.
- Izņemiet flakona adapteri no papīra iesaiņojuma.
- Atstājiet flakona adapteri plastikāta iesaiņojumā un uzlieciet to uz Enbrel flakona, tādā veidā flakona adaptera smaile tiek centrēta uz gredzenveida pacēlumu flakona aizbāžņa vidū (skatīt 2. zīmējumu).
- Ar vienu roku cieši piespiediet flakonu pie līdzenās virsmas. Ar otru roku **STINGRI UZSPIEDIET TIEŠI** uz adaptera, līdz tā smaile ieduras flakona aizbāznī, un **JŪS SAJŪTAT UN DZIRDAT, KĀ ADAPTERA IETVARŠ NOSLĒDZ FLAKONU** (skatīt 3. zīmējumu). **NESPIEDIET**, ja adapters novietots slīpi (skatīt 4. zīmējumu). Ir svarīgi, lai adaptera smaile līdz galam iedurtos flakona aizbāznī.

2. zīmējums

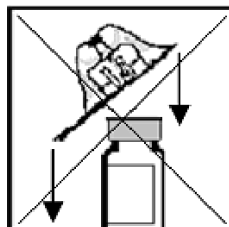


3. zīmējums



PAREIZI

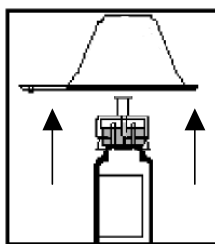
4. zīmējums



NEPAREIZI

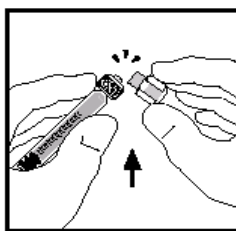
- Turot flakonu ar vienu roku, noņemiet no adaptera plastikāta iesaiņojumu (skatīt 5. zīmējumu).

5. zīmējums



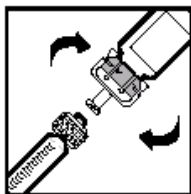
- Noņemiet šļirces aizsargapvalku, nolaužot balto galu perforācijas vietā. To var izdarīt, turot baltā gala aizsargriņķi, un ar otru roku satverot balto galu, un noliecot kustinot to uz augšu un leju, kamēr tas nolūzt (skatīt 6. zīmējumu). **NENONĒMIET balto aizsargriņķi, kas palicis uz pilnšļirces.**

6. zīmējums



- Nelietojiet šļirci, ja perforācijas vietā starp galu un aizsargriņķi jau ir lūzums. Nemiet jaunu iepakojumu.
- Turot pilnšļirci aiz stikla korpusa (neturēt aiz baltā aizsargriņķa) vienā rokā un flakona adapteri (nevis flakonu) otrā rokā, savienojiet adatu ar flakona adapteri, ievietojot galu atverē, un pagrieziet pulksteņa rādītāju kustības virzienā, kamēr tie pilnībā savienojas (skatīt 7. zīmējumu).

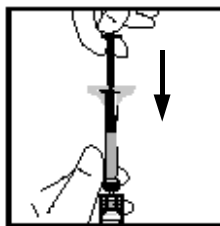
7. zīmējums



d. Šķīdinātāja pievienošana

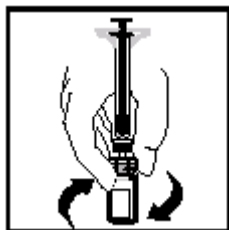
- Turot flakonu stāvus uz līdzenas virsmas, ĻOTI LĒNI nospiediet adatas virzuli, līdz šķīdinātājs nokļūst flakonā, tādējādi mazinot putošanos (burbuļu veidošanos) (skatīt 8. zīmējumu).
- Kad šķīdinātājs ir ievadīts Enbrel flakonā, virzulis var kustēties pats no sevis. To izraisa gaisa spiediens, un tas nav jāņem vērā.

8. zīmējums



- Kad šļirce savienota ar flakonu, ar vieglām aplveida kustībām dažas reizes pagrieziet to, lai izšķīdinātu pulveri (skatīt 9. zīmējumu). Flakonu **NEDRĪKST** kratīt. Pagaidiet līdz viss pulveris izšķīst (parasti mazāk nekā 10 minūtes). Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, un tajā nedrīkst būt nogulsnes, pārslas vai daļiņas. Flakonā var rasties neliels daudzums baltu putu – tas ir normāli. **NELIETOJIET** Enbrel, ja flakonā viss pulveris nav izšķīdis 10 minūšu laikā. Sāciet vēlreiz, lietojot jaunu zāļu devas paplāti.

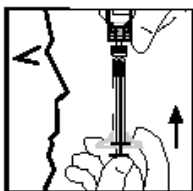
9. zīmējums



e. Enbrel šķiduma ievilkšana šļircē no flakona

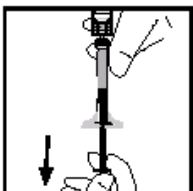
- Ārstam vai viņa asistentam jāinformē Jūs par nepieciešamo šķiduma daudzumu, kas jāizvelk no flakona. Ja ārsts nav devis norādījumus, lūdzu, sazinieties ar viņu.
- Šļircei joprojām atrodoties flakonā un savienojumā ar adapteru, pagrieziet turētāju ar flakona vāciņu uz leju un turiet to acu līmenī. Ievelciet virzuli līdz galam atpakaļ šļircē (skatīt 10. zīmējumu).

10. zīmējums



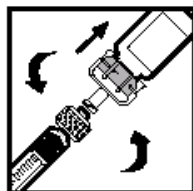
- Lēnām velkot virzuli atpakaļ, ievelciet šļircē šķidrumu (skatīt 11. zīmējumu). Ievelciet tikai daļu šķidruma, atbilstoši bērna ārsta norādījumiem. Pēc Enbrel ievilkšanas no flakona, šļircē var būt iekļuvis gaiss. Neuztraucieties, gaiss tiks izvadīts nākamajā darbības posmā.

11. zīmējums



- Turot flakonu apgrieztu otrādi, noskrūvējiet šļirci no adaptera, pagriežot pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam (skatīt 12. zīmējumu).

12. zīmējums

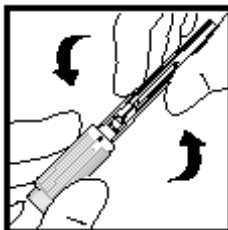


- Novietojiet uzpildīto šļirci uz tīras, līdzenas virsmas. Pārļiecinieties, lai tās gals ne ar ko nesaskartos. Uzmanieties, lai nenospiestu virzuli.

f. Adata ievietošana šļircē

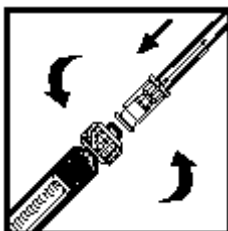
- Adata ievietota plastikāta iepakojumā, lai tā būtu sterila.
- Lai atvērtu plastikāta iepakojumu, satveriet īsāko, platāko galu ar vienu roku. Ar otru roku satveriet garāko iepakojuma galu.
- Lai atvērtu adatas iepakojumu, pagrieziet resnāko tā daļu, līdz tas nolūzt (skatīt 13. zīmējumu).

13. zīmējums



- Kad savienojuma vieta ir vaļā, izņemiet īsāko, resnāko daļu no plastikāta iepakojuma.
- Adata paliks garajā iepakojuma daļā.
- Turot adatu ar iepakojumu vienā rokā, ar otru roku paņemiet šļirci un ievietojiet šļirces galu adatas atverē.
- Savienojiet šļirci un adatu, pagriežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz tās pilnībā ir savienājušās (skatīt 14. zīmējumu).

14. zīmējums



- Noņemiet adatas uzgali, stingri pavelkot to taisni nost no šļirces, lai nepieskartos adai vai adatas nepieskartos citām virsmām (skatīt 15. zīmējumu). Lai izvairītos no adatas sabojāšanas, jāuzmanās, lai uzgalis tā noņemšanas laikā netiktu saliekts vai sagriezts.

15. zīmējums



- Lai atbrīvotos no šļircē esošajiem gaisa burbuļiem, turot šļirci vertikāli, lēnām nospiediet virzuli, lai gaiss ir izspiests (skatīt 16. zīmējumu).

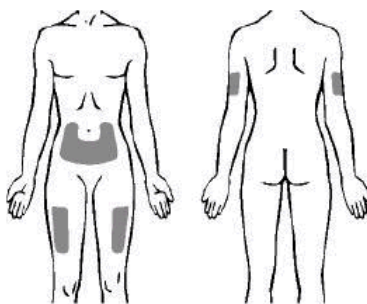
16. zīmējums



g. Injekcijas vietas izvēle

- Ieteicamas trīs Enbrel injicēšanas vietas: 1) augšstilbu priekšpusē vidusdaļā, 2) vēders, izņemot 5 cm zonu ap nabu un 3) augšdelmu mugurpusē (skatīt 17. zīmējumu). Ja injekciju veicat pats sev, nevajadzētu izvēlēties augšdelmu mugurpusi.

17. zīmējums

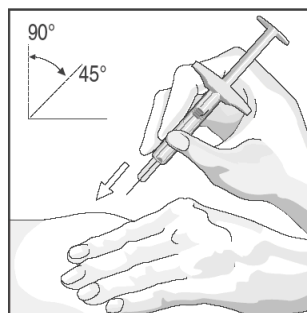


- Katrai injekcijai jāizvēlas cita injekcijas vieta. Jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injekciju **NEDRĪKST** veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veiktās injekcijas vietas).
- Ja bērnam ir psoriāze, jācenšas neveikt injekciju tieši paceltajos, sabiezinātajos, sārtajos vai zvīņainajos ādas laukumiņos („psoriātiski ādas bojājumi”).

h. Injekcijas vietas sagatavošana un Enbrel šķīduma injicēšana

- Izmantojot jaunu spirta tamponu, ar aplveida kustībām notīriet vietu, kur tiks injicēts Enbrel. Atkārtoti **NEPIESKARIETIES** šim laukumam pirms injekcijas.
- Kad notīrītā ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku satveriet un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli.
- Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45 līdz 90° leņķī pret ādu (skatīt 18. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet vispiemērotāko injicēšanas leņķi bērnam. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

18. zīmējums



- Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satverto ādas kroku. Ar brīvo roku pieturiet šļirci pie pamatnes, lai stabilizētu to. Pēc tam spiediet virzuli un **lēni**, vienmērīgi injicējiet visu šķidrumu (skatīt 19. zīmējumu).

19. zīmējums



- Kad šļirce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta.
- Piespiediet vates tamponu injekcijas vietai 10 sekundes. Var rasties neliela asiņošana. **NEBERZĒJIET** injekcijas vietu. Var lietot pārsēju.

i. Materiālu likvidēšana

- Šļirci un adatas **NEKĀDĀ GADĪJUMĀ** nedrīkst lietot atkārtoti. Adatu un šļirci likvidējiet, ievērojot ārsta, medicīnas māsas vai farmaceita norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi, jautājiet savam ārstam, medicīnas māasai vai farmaceitam, kas pārziņ Enbrel lietošanu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā *etanercept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 6 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija (skatīt “Lietošanas norādījumi”)

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Enbrel var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta, smaga aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta**, un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Enbrel parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Enbrel var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Enbrel var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstas un pēdu locītavām), Enbrel var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

Enbrel tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma

- Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šābu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel injicēšanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimojat ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.

- **Nervu sistēmas un acu slimības.** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neirīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē Enbrel, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēzis, ieskaitot neparastus vēža veidus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu bērns Enbrel lietošanas laikā esat saskārušies ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai nepieciešama profilaktiska terapija pret vējbakām.
- **Latekss:** šļirces adatas uzgalis ir no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Ja adatas uzgalis jānoņem vai Enbrel jāievada personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu, pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jūsu bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar bērna ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka,

mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Enbrel satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Enbrel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Devu sadalītāja kārtīdžs ir pieejams 25 mg un 50 mg stiprumos.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Enbrel injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Parastā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Enbrel un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Enbrel nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu Enbrel stiprumu (10 mg, 25 mg vai 50 mg).

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, tiks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Sīkāka informācija, kā injicēt Enbrel, ir sniegta sadaļā „Lietošanas norādījumi”. Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-s) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkumu, drebuļiem, vājumu vai karstu, sarkanu, jutīgu, čūlojošu laukumu uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejūtīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonijs, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu vērtību paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).

- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgs iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Devu sadalītāja kārtidžus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc devu sadalītāja kārtidža izņemšanas no ledusskapja nogaidiet 15–30 minūtes, lai Enbrel šķīdums devu sadalītāja kārtidžā sasiltu līdz istabas temperatūrai. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties.

Devu sadalītāja kārtidžus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) uz laika periodu līdz 4 nedēļām, pasargājot no gaismas, pēc kura tos vairs nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams

pierakstīt datumu, kad Enbrel devu sadalītājs izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu caur devu sadalītāja kārtidža kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katrs devu sadalītāja kārtidžs satur 0,5 ml šķīduma, kas nodrošina 25 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir: saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel ir pieejams kā šķīdums injekcijām lietošanai gatavā devu sadalītāja kārtidžā. Devu sadalītāja kārtidžs ir jāizmanto kopā ar SMARTCLIC ierīci. Ierīce ir pieejama atsevišķi. Šķīdums ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, viegli iedzeltenš vai viegli brūngans.

Enbrel 25 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

Kastītē ir 4, 8 vai 24 devu sadalītāja kārtidži un 8, 16 vai 48 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību.

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

SlovenijaPfizer 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas norādījumi

Enbrel

(etanercept)

25 mg / 0,5 ml

Tikai subkutānai injekcijai

Svarīga informācija

- Saglabājiēt šos lietošanas norādījumus, šie norādījumi ir par to, kā soli pa solim sagatavot un veikt injekciju.
- Lietojiet Enbrel tikai pēc šo lietošanas norādījumu izlasīšanas un izprašanas.
- Lietojiet Enbrel tikai pēc Jūsu veselības aprūpes speciālista apmācības.
- Jūsu devu sadalītāja kārtidžs satur vienu Enbrel devu, un to Jūs drīkstat lietot tikai ar savu SMARTCLIC ierīci.
- Devu sadalītāja kārtidžs un SMARTCLIC ierīce šajos lietošanas norādījumos tiks apzīmēti kā „kārtidžs” un „ierīce”.
- Ja savu ierīci Jūs izmantojat pirmo reizi, noteikti ievērojiet atsevišķajā lietotāja pamācībā sniegtos iestatīšanas norādījumus. Jūs nevarēsiet izmantot ierīci, kamēr nebūsiēt pabeidziēt iestatīšanu.
- **Nemēģiniet izmantot savus kārtidžus kopā ar citām ierīcēm.**
- **Neļaujiet** citiem izmantot savus kārtidžus vai savu ierīci.
- **Nekratiet** savus kārtidžus vai savu ierīci, kurā atrodas kārtidžs.
- **Nelietojiet** savu kārtidžu atkārtoti, ja adatas uzgalis ir ticis noņemts.
- Izvairieties no šķidrums izliešanas uz saviem kārtidžiem vai savas ierīces. Nekad neskalojiet un neturiet savus kārtidžus vai savu ierīci zem ūdens.
- Skatiet papildu ierīces lietotāja pamācību, lai uzzinātu par piekļūšanu izvēlnēm, mācību kārtidžu izmantošanu, papildu lietošanas iespējām un traucējumu novēršanas kļūdu ziņojumiem.

Uzglabāšana

- Uzglabāt kārtidžus ledusskapī, temperatūrā no 2°C līdz 8°C. **Nesasaldejiēt** kārtidžus. **Neuzglabājiēt** savus kārtidžus savā ierīcē.
- Līdz lietošanas brīdim uzglabājiēt kārtidžus oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no tiešas saules gaismas.
- Jūs varat uzglabāt savus kārtidžus istabas temperatūrā līdz 25°C līdz 4 nedēļām. **Nelieciēt** tos atpakaļ ledusskapī, kad tie ir sasnieguši istabas temperatūru.
- Uzglabājiēt savus kārtidžus un savu ierīci bērniem un pusaudžiem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Lai uzzinātu, kā uzglabāt un tīrīt savu ierīci, skatiet savas ierīces lietotāja pamācību.

Jums nepieciešamie materiāli

- **Novietojiēt** šādus piederumus uz tīras un līdzenas virsmas:
 - o Enbrel kastīti ar kārtidžiem;
 - o savu SMARTCLIC ierīci;
 - o spirtā samitrinātas salvetes;
 - o tīrus vates vai marles tamponus (nav iekļauti);
 - o piemērota, asiem priekšmetiem paredzēta tvertne (nav iekļauta).
- **Nelietojiēt**, ja kastīte ir nokritusi vai bojāta.
Piezīme. Ja Jums nav viss Jums nepieciešamais, vērsieties pie sava veselības aprūpes speciālista.

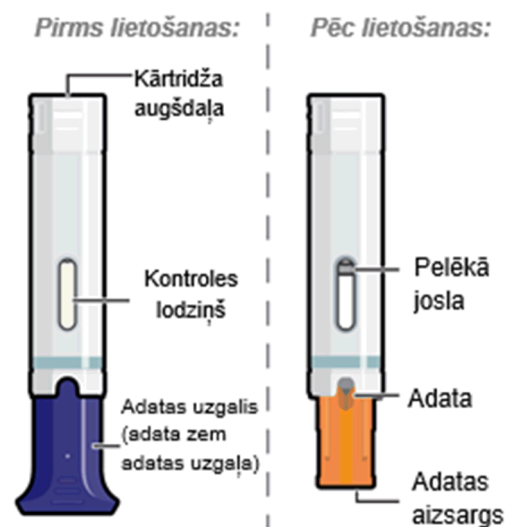
Jūsu ierīce.

Papildu informāciju skatīt lietotāja pamācībā.

Ierīces augšdaļa



Jūsu kārtidžs:



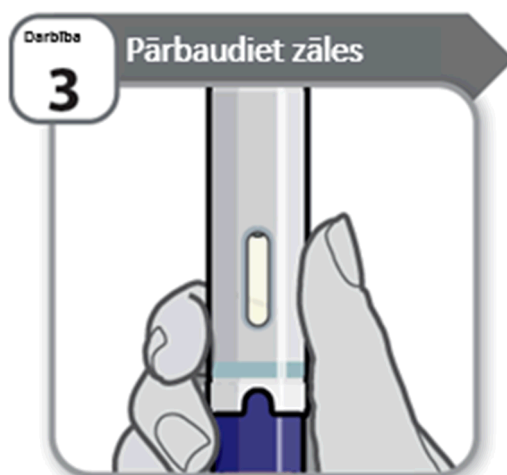
Sagatavošanās darbības



- **Izņemiet** 1 kārtidžu no paplātes kastītes iekšpusē.
- **Ievietojiet** kastīti un paplāti ar neizmantotajiem kārtidžiem atpakaļ ledusskapī.
- Nomazgājiet un noslaukiet savas rokas.
- Lai injekcija būtu patīkamāka, atstājiet savu kārtidžu istabas temperatūrā apmēram **15–30 minūtes**, pasargājot no tiešas saules gaismas.
Neizmantojiet citas metodes, lai sasildītu savu kārtidžu.

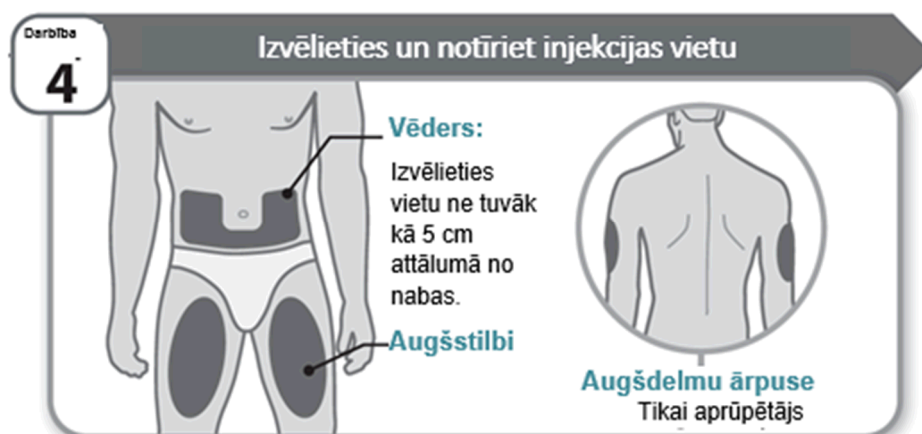


- **Pārbaudiet** derīguma termiņu un zāļu devu, kas uzdrukāta uz marķējuma. **Nelietojiet**, ja derīguma termiņš ir beidzies vai ja tā nav Jums noteiktā zāļu deva.
- **Pārbaudiet** savu kārtidžu, **nelietojiet**, ja:
 - o tas ir ticis nomests pat tad, ja tas neizskatās bojāts;
 - o tas ir bojāts;
 - o adatas uzgalis ir vaļīgs;
 - o tas ir ticis sasaldēts vai pakļauts karstuma iedarbībai;
 - o tas ir bijis istabas temperatūrā vairāk nekā 4 nedēļas;
 - o pēc istabas temperatūras sasniegšanas tas ir ievietots ledusskapī.
- **Nenoņemiet** adatas uzgali pirms tas netiek pieprasīts.



- **Pārbaudiet** zāles caur kontroles lodziņu, tām jābūt dzidrām līdz viegli opalescējošām, bezkrāsainām, viegli iedzeltenām vai viegli brūnganām, turklāt tās var saturēt sīkas baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāli.
- **Nelietojiet** šīs zāles, ja tās ir mainījušas krāsu, ir duļķainas vai ja tajās ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš.
- **Nekratiet** savu kātridžu.

Piezīme. Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu zālēm, lūdzu, sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.



- **Vienmēr izvēlieties** zonu uz sava vēdera, augšstilba vai augšdelma ārpuses (tikai aprūpētājs).
 - **Izvēlieties** injekcijas vietu vismaz 3 cm attālumā no Jūsu pēdējās injekcijas vietas un vismaz 5 cm attālumā no Jūsu nabas.
 - **Neinjicējiet** kaulu zonās vai vietās, kurās Jūsu āda ir bojāta, ar zilumiem, apsārtumu, sāpīga vai cieta. Izvairieties injicēt vietās ar rētām vai strijām.
 - **Neinjicējiet** caur savu apģērbu.
- Piezīme.** Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši pacēluma, sabiezējuma, apsārtuma vai zvīņaino plankumu vietās vai bojājumos uz savas ādas.
- **Notīriet** savu injekcijas vietu ar komplektā iekļauto spirta salveti un **ļaujiet nožūt**.



- **Notīriet** savas ierīces injekcijas galu ar atsevišķu komplektā iekļauto spirta salveti.
- Pirms injekcijas **ļaujiet** ierīces injekcijas galam nožūt.

Injicēšanas darbības



- **Spiediet** savu kārtidžu stingri un **taisni** cauri kārtidža durtiņām, nesagriežot to, līdz Jūs vairs nevarat to iespiest tālāk. Jūsu ierīce ieslēgsies, kad Jūsu kārtidžs būs ievietots pareizi.
- **Pārbaudiet**, vai displejā ir redzams 25 mg un derīguma termiņš nav beidzies.
Piezīme. Jūsu ierīce izslēgsies pēc 90 sekundēm pēc tās neizmantošanas. Nospiediet un turiet injekcijas pogu, lai atkal ieslēgtu savu ierīci.



- **Noņemiet** adatas uzgali, stingri pavelkot to uz leju.
- **Izmetiet** adatas uzgali piemērotā asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē.
- Pēc adatas uzgaļa noņemšanas **injecējiet** pēc iespējas ātrāk.
- **Nelieciet** atpakaļ adatas uzgali.

Uzmanību! Pēc adatas uzgaļa noņemšanas **nelieciet** savus pirkstus savā ierīcē, lai izvairītos no adatas ievainojumiem.

Piezīme. Lai atceltu injekciju un izvilktu savu kārtidžu, nospiediet atcelšanas/izgrūšanas pogu  uz 1 sekundi.

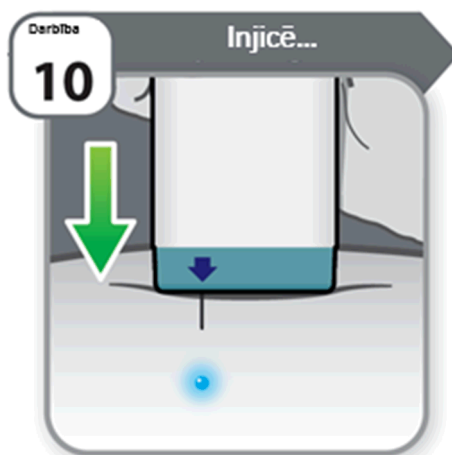


- **Novietojiet** savu ierīci ar **zilo bultiņu** 90 grādu leņķī pret savu injekcijas vietu.
- **Pārliecinieties**, ka Jūs ierīcē redzat displeju.
- **Nesaspiediet** ādu ap savu injekcijas vietu.

Uzmanību! Ja Jūs noņemat savu ierīci ar ievietotu kārtidžu, izņemiet un izmetiet savu kārtidžu. Skatiet ierīces lietotāja pamācības traucējumu novēršanas lapu.



- **Nospiediet un turiet** injekcijas pogu, lai sāktu savu injekciju pēc displeja norādījumiem.
Piezīme. Pēc savas injekcijas uzsākšanas injekcijas pogu var atlaist.



- **Turiet** savu ierīci pret savu ādu un nogaidiet, kamēr Jūsu zāles tiek injicētas.
- **Skatieties** savā ierīces displejā.
- **Nepārvietojiet**, nesasveriet un nenoņemiet savu ierīci no ādas, kamēr displejs nav norādījis Jums to darīt.
Piezīme. Ja Jūs noņemat savu ierīci pirms norādījuma, **nenovietojiet** to atpakaļ uz injekcijas vietas un neinjicējiet jaunu devu. Sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu padomu.



- **Paceliet un turiet** savu ierīci prom no savas ādas. Jūsu ierīce parādīs, ka Jūsu injekcija ir pabeigta.
- **Nogaidiet.** Jūsu kārtidžs tiks daļēji izgrūsts no Jūsu ierīces apakšas. Tas var aizņemt līdz 10 sekundēm.
Šajā laikā **nenosedziet** savas ierīces apakšdaļu.
Nelieciet savus pirkstus savas ierīces iekšpusē, jo šajā laikā tiks atklāta adata.
- Ja Jūs pamanāt asins plankumu, piespiediet vates tamponu vai marli virs injekcijas vietas, līdz asiņošana apstājas. **Neberzējiet.**



- **Izvelciet** savu kārtidžu taisni ārā pēc tam, kad Jūsu ierīce būs to daļēji izgrūdusi.
- **Pārbaudiet**, vai Jūsu kārtidžā nav zāļu, un kontroles lodziņā ir redzama pelēka josla. Ja tā nav redzama, iespējams, ka Jūs neesat saņēmis visu devu. Sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu padomu.
- **Nelietojiet** savu kārtidžu atkārtoti un neievietojiet to atpakaļ savā ierīcē.
- Izlietoto kārtidžu nekavējoties **izmetiet** piemērotā asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē, kā norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists vai farmaceits un saskaņā ar vietējiem veselības un drošības likumiem.

--Lietošanas norādījumu beigas--

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtīdžā *etanercept*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī Pacienta informācijas kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Enbrel un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

Šajā instrukcijā informācija apkopota šādos 6 punktos:

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas
3. Kā lietot Enbrel
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enbrel
6. Iepakojuma saturs un cita informācija (skatīt “Lietošanas norādījumi”)

1. Kas ir Enbrel un kādam nolūkam tās lieto

Enbrel ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Enbrel darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (sākot no 18 gadu vecuma) Enbrel var lietot vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta, psoriātiska artrīta, smaga aksiālā spondiloartrīta**, tajā skaitā **ankilozējošā spondilīta**, un vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** ārstēšanā – parasti gadījumos, ja nepietiek ar citu plaši lietotu terapiju vai cita terapija Jums nav piemērota.

Reimatoīdā artrīta gadījumā Enbrel parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan to var arī lietot vienu pašu, ja metotreksāta terapija Jums nav piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Enbrel var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spējas veikt ikdienas aktivitātes.

Psoriātiskā artrīta pacientiem ar vairāku locītavu bojājumu Enbrel var uzlabot spējas veikt ikdienas aktivitātes. Pacientiem ar vairākām simetriskām sāpīgām vai pietūkušām locītavām (piemēram, pirkstu, plaukstas un pēdu locītavām), Enbrel var aizkavēt slimības izraisīto strukturālo bojājumu attīstību.

Enbrel tiek nozīmēts arī šādu bērnu un pusaudžu slimību ārstēšanai:

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem metotreksāta terapija nav devusi rezultātus vai nav piemērota tiem:
 - Poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma

- Psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma
- Ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem citas plaši izmantotās terapijas nav devušas rezultātus vai nav piemērotas tiem
- Smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kas nav adekvāti reaģējuši uz (vai nedrīkst lietot) fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām.

2. Kas Jums jāzina pirms Enbrel lietošanas

Nelietojiet Enbrel šādos gadījumos

- ja Jums vai Jūsu aprūpējamam bērnam ir alerģija pret etanerceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) Enbrel sastāvdaļu. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir smaga asins infekcija, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šaubu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums vai bērnam ir jebkāda veida infekcija. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Enbrel injicēšanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu;
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama liela operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar Enbrel.
- **Infekcijas/diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar recidivējošām infekcijām vai slimojat ar cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam, ja nesen esat bijis ārpus Eiropas. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas simptomi, kas liecina par infekciju, piemēram, drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet savu ārstu. Jūsu ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs vai bērns esat pārtraukuši lietot Enbrel.
- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri lietoja Enbrel, Jūsu ārsts pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu, pirms sākat lietot Enbrel. Tas var ietvert rūpīgu slimības vēstures ievākšanu, plaušu rentgenizmeklēšanu un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu Pacienta informācijas kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kas ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas zudums, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns slimojat vai kādreiz esat slimojis ar B hepatītu. Jūsu ārstam jāpārbauda, vai Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcija, pirms Jūs vai bērns uzsākat terapijas kursu ar Enbrel. Enbrel terapija var aktivēt B hepatītu pacientiem, kas kādreiz ir inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc Enbrel lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Jūsu ārsts var izteikt vēlēšanos novērot ārstēšanu ar Enbrel, ja infekcijas gaita pasliktinās.
- **Asins slimības:** ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību. Šie simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins pārmaiņām, kuru dēļ Enbrel terapija var būt jāpārtrauc.

- **Nervu sistēmas un acu slimības.** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai Enbrel ir piemērots ārstēšanas līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai bērns esat slimojuši ar sastrēguma sirds mazspēju, jo šādā gadījumā Enbrel jālieto uzmanīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē Enbrel, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai agrāk ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai cits vēzis.
Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo.
Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Enbrel, var būt paaugstināts limfomas vai cita vēža attīstības risks.
Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ir saņēmuši Enbrel vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā Enbrel, attīstījās vēzis, ieskaitot neparastus vēža veidus, kuru rezultātā dažreiz iestājās nāve.
Dažiem pacientiem, kas lietoja Enbrel, attīstījās ādas vēzis. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu bērns Enbrel lietošanas laikā esat saskārušies ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai nepieciešama profilaktiska terapija pret vējbakām.
- **Latekss:** šļirces adatas uzgalis ir no lateksa (sausā dabīgā kaučuka). Ja adatas uzgalis jānoņem vai Enbrel jāievada personai, kurai ir zināma vai iespējama paaugstināta jutība (alerģija) pret lateksu, pirms Enbrel lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** Enbrel nedrīkst izmantot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Lūdzu, izstāstiet ārstam, ja Jūs pats vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz pārmērīgi lietoja alkoholu.
- **Vegenera granulomatoze:** Enbrel nav ieteicams izmantot, ārstējot Vegenera granulomatozi, kas ir reta iekaisīga slimība. Ja Jums vai Jūsu bērnam ir Vegenera granulomatoze, aprunājieties ar ārstu.
- **Pretdiabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir diabēts vai arī ja Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var nolemt, vai Jums vai Jūsu bērnam Enbrel lietošanas laikā būs jāsamazina pretdiabēta zāļu deva.

Bērni un pusaudži

Vakcinācija: ja iespējams, bērnam vakcinācija jāveic pirms Enbrel lietošanas. Dažas vakcīnas, piemēram, perorālo poliomielīta vakcīnu, nedrīkst lietot, ārstējoties ar Enbrel. Pirms Jūsu bērnam tiek veikta vakcinācija, konsultējieties ar bērna ārstu.

Enbrel nav ieteicams lietot bērniem ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu līdz 2 gadu vecumam, bērniem ar entezītu saistīto artrītu vai psoriātisko artrītu līdz 12 gadu vecumam, vai arī bērniem ar psoriāzi līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Enbrel

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai bērns lietojat pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot (arī anakinru, abataceptu un sulfasalazīnu), ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūs vai bērns nedrīkst lietot Enbrel kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Enbrel drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Enbrel, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits gadījumos, kad māte bija saņēmusi Enbrel grūtniecības laikā, salīdzinot ar mātēm, kuras nebija saņēmušas Enbrel vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet noteikts iedzimto defektu veids netika ziņots. Citā pētījumā tika atklāts, ka,

mātei lietojot Enbrel grūtniecības laikā, iedzimtu defektu risks nebija palielināts. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Enbrel terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Enbrel lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Enbrel lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Enbrel satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Enbrel

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums liekas, ka Enbrel iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Devu sadalītāja kārtīdžs ir pieejams 25 mg un 50 mg stiprumos.

Deva pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma)

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tajā skaitā ankilozējošais spondilīts

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Enbrel injekciju ievadīšanas biežumu.

Perēkļveida psoriāze

Parastā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā un pēc tam – 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Enbrel un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Ja pēc 12 nedēļām Enbrel nebūs efektīvs Jūsu slimības gadījumā, ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem piemērotā deva un ievadīšanas biežums ir atkarīgi no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un izrakstīs atbilstošu Enbrel stiprumu (10 mg, 25 mg vai 50 mg).

Poliartrīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kas sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kas sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg Enbrel uz vienu kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kas ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg Enbrel uz kg ķermeņa masas (maksimāli līdz 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Ja Enbrel pēc 12 nedēļām bērna stāvokli nebūs ietekmējis, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Ārsts dos Jums sīkus norādījumus par atbilstošās devas sagatavošanu un nomērīšanu.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Enbrel ievada, veicot zemādas injekciju (subkutānu injekciju).

Enbrel var lietot neatkarīgi no ēdiena vai dzēriena lietošanas.

Sīkāka informācija, kā injicēt Enbrel, ir sniegta sadaļā „Lietošanas norādījumi”. Enbrel šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā nedēļas dienā(-s) jālieto Enbrel, varētu palīdzēt ieraksts dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Enbrel vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis ievadīt Enbrel

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, ievadiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Enbrel

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Enbrel vairs neinjicējiet. Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

- Apgrūtināta rīšana un elpošana.
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums.
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta.
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (sarkani vai blāvi, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas).

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju uz Enbrel, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, tādas kā augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkumu, drebuļiem, vājumu vai karstu, sarkanu, jutīgu, čūlojošu laukumu uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, tādas kā asiņošana, zilumi vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, tādas kā nejutīgums vai notirpums, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, tādi kā nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža pazīmes:** audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, ieskaitot ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas zudums, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), pastāvīgs klepus, uztūkumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- Vilkēdes vai vilkēdei līdzīga sindroma pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, pastāvīgi izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes, vai arī nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt letālas) blakusparādības. Ja attīstās šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās Enbrel blakusparādības sakārtotas šādās grupās, sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var rasties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10)
Infekcijas (tajā skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās veidojas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakcijas nesen izmantotā injekcijas vietā); un galvassāpes.
- **Bieži** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)
Alerģiskas reakcijas; paaugstināta temperatūra; izsitumi; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)
Nopietnas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu vērtību paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži), vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tajā skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leikoze (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var

būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čulgošanos un lobīšanos; liheņoīdas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).

- **Ļoti reti** (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10 000): kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināmi** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma (rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas); pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtotāšanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Enbrel

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Devu sadalītāja kārtidžus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc devu sadalītāja kārtidža izņemšanas no ledusskapja nogaidiet 15–30 minūtes, lai Enbrel šķīdums devu sadalītāja kārtidžā sasiltu līdz istabas temperatūrai. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties.

Devu sadalītāja kārtidžus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) uz laika periodu līdz 4 nedēļām, pasargājot no gaismas, pēc kura tos vairs nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Enbrel ir jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Enbrel devu sadalītājs izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Enbrel ir jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu caur devu sadalītāja kārtidža kontroles lodziņu. Šķīdumam jābūt dzidram vai viegli opalescējošam, bezkrāsainam, viegli iedzeltenam vai viegli brūnganā, turklāt tas var saturēt sīkas caurspīdīgas vai baltas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Enbrel ārējais izskats. Nelietojiet šo

šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Enbrel satur

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

Enbrel aktīvā viela ir etanercepts. Katrs devu sadalītāja kārtidžs satur 1,0 ml šķīduma, kas nodrošina 50 mg etanercepta.

Citas sastāvdaļas ir: saharoze, nātrijs hlorīds, L-arginīna hidrochlorīds, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrijs hidroģēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

Enbrel ārējais izskats un iepakojums

Enbrel ir pieejams kā šķīdums injekcijām lietošanai gatavā devu sadalītāja kārtidžā. Devu sadalītāja kārtidžs ir jāizmanto kopā ar SMARTCLIC ierīci. Ierīce ir pieejama atsevišķi. Šķīdums ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, viegli iedzeltens vai viegli brūngans.

Enbrel 50 mg šķīdums injekcijām devu sadalītāja kārtidžā

Kastītē ir 2, 4 vai 12 devu sadalītāja kārtidži un 4, 8 vai 24 spirta tamponi. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12,
2870 Puurs-Sint-Amands
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas norādījumi

Enbrel

(etanercept)

50 mg / 1 ml

Tikai subkutānai injekcijai

Svarīga informācija

- Saglabājiēt šos lietošanas norādījumus, šie norādījumi ir par to, kā soli pa solim sagatavot un veikt injekciju.
- Lietojiet Enbrel tikai pēc šo lietošanas norādījumu izlasīšanas un izprašanas.
- Lietojiet Enbrel tikai pēc Jūsu veselības aprūpes speciālista apmācības.
- Jūsu devu sadalītāja kārtidžs satur vienu Enbrel devu, un to Jūs drīkstat lietot tikai ar savu SMARTCLIC ierīci.
- Devu sadalītāja kārtidžs un SMARTCLIC ierīce šajos lietošanas norādījumos tiks apzīmēti kā „kārtidžs” un „ierīce”.
- Ja savu ierīci Jūs izmantojat pirmo reizi, noteikti ievērojiet atsevišķajā lietotāja pamācībā sniegtos iestatīšanas norādījumus. Jūs nevarēsiet izmantot ierīci, kamēr nebūsiēt pabeidziēt iestatīšanu.
- **Nemēģiniet** izmantot savus kārtidžus kopā ar citām ierīcēm.
- **Neļaujiet** citiem izmantot savus kārtidžus vai savu ierīci.
- **Nekratiet** savus kārtidžus vai savu ierīci, kurā atrodas kārtidžs.
- **Nelietojiet** savu kārtidžu atkārtoti, ja adatas uzgalis ir ticis noņemts.
- Izvairieties no šķidrums izliešanas uz saviem kārtidžiem vai savas ierīces. Nekad neskalojiet un neturiet savus kārtidžus vai savu ierīci zem ūdens.
- Skatiet papildu ierīces lietotāja pamācību, lai uzzinātu par piekļūšanu izvēlnēm, mācību kārtidžu izmantošanu, papildu lietošanas iespējām un traucējumu novēršanas kļūdu ziņojumiem.

Uzglabāšana

- Uzglabāt kārtidžus ledusskapī, temperatūrā no 2°C līdz 8°C. **Nesasaldejiēt** kārtidžus. **Neuzglabājiēt** savus kārtidžus savā ierīcē.
- Līdz lietošanas brīdim uzglabājiēt kārtidžus oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no tiešas saules gaismas.
- Jūs varat uzglabāt savus kārtidžus istabas temperatūrā līdz 25°C līdz 4 nedēļām. **Nelieciēt** tos atpakaļ ledusskapī, kad tie ir sasnēguši istabas temperatūru.
- Uzglabājiēt savus kārtidžus un savu ierīci bērniem un pusaudžiem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Lai uzzinātu, kā uzglabāt un tīrīt savu ierīci, skatiet savas ierīces lietotāja pamācību.

Jums nepieciešamie materiāli

- **Novietojiēt** šādus piederumus uz tīras un līdzenas virsmas:
 - o Enbrel kastīti ar kārtidžiem;
 - o savu SMARTCLIC ierīci;
 - o spirtā samitrinātas salvetes;
 - o tīrus vates vai marles tamponus (nav iekļauti);
 - o piemērota, asiem priekšmetiem paredzēta tvertne (nav iekļauta).
- **Nelietojiēt**, ja kastīte ir nokritusi vai bojāta.
Piezīme. Ja Jums nav viss Jums nepieciešamais, vērsieties pie sava veselības aprūpes speciālista.

Jūsu ierīce.

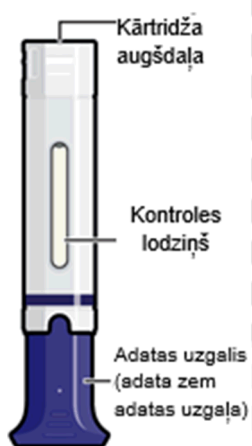
Papildu informāciju skatīt lietotāja pamācībā.

Ierīces augšdaļa

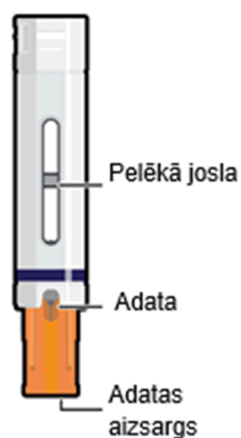


Jūsu kārtridžs:

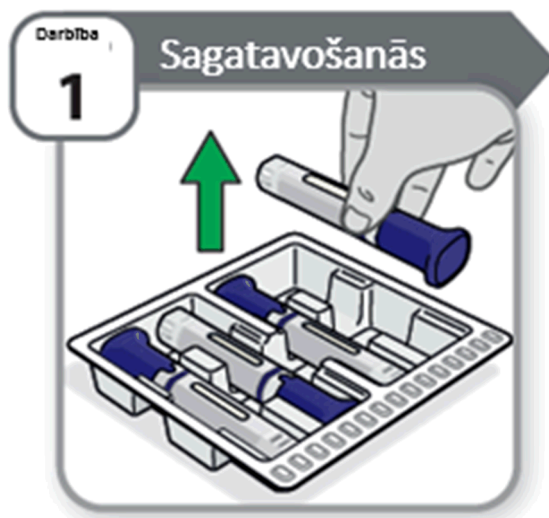
Pirms lietošanas:



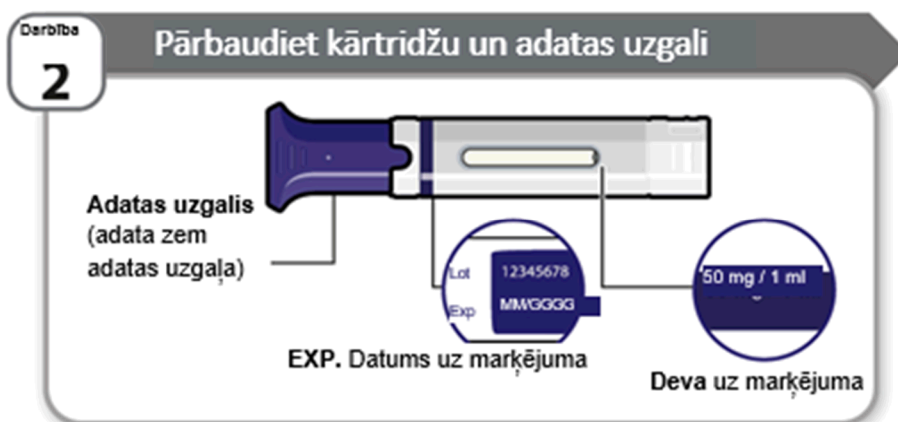
Pēc lietošanas:



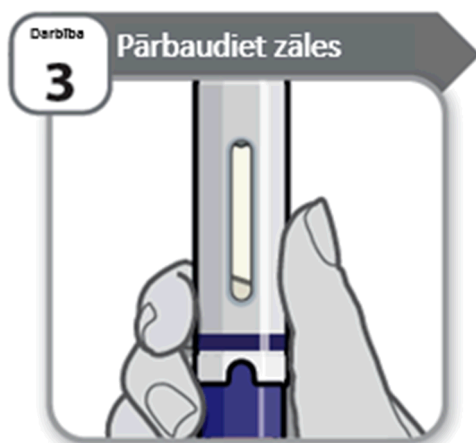
Sagatavošanās darbības



- **Izņemiet** 1 kārtridžu no paplātes kastītes iekšpusē.
- **Ievietojiet** kastīti un paplāti ar neizmantotajiem kārtridžiem atpakaļ ledusskapī.
- Nomazgājiet un noslaukiet savas rokas.
- Lai injekcija būtu patīkamāka, atstājiet savu kārtridžu istabas temperatūrā apmēram **15-30 minūtes**, pasargājot no tiešas saules gaismas.
Neizmantojiet citas metodes, lai sasildītu savu kārtridžu.

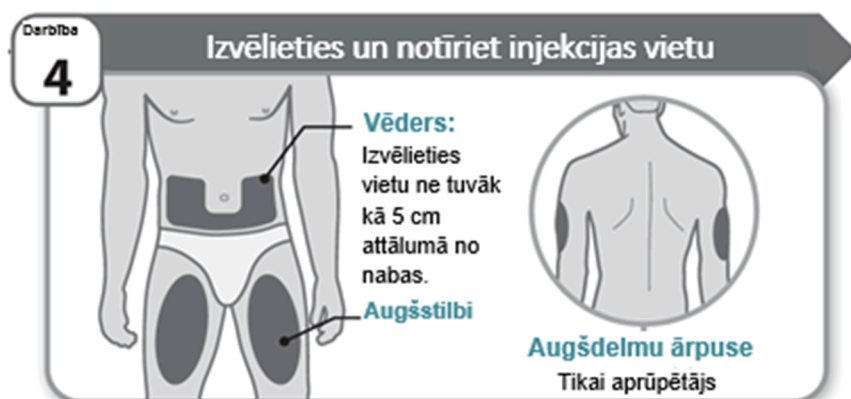


- **Pārbaudiet** derīguma termiņu un zāļu devu, kas uzdrukāta uz marķējuma. **Nelietojiet**, ja derīguma termiņš ir beidzies vai ja tā nav Jums noteiktā zāļu deva.
- **Pārbaudiet** savu kārtridžu, **nelietojiet**, ja:
 - o tas ir ticis nomests pat tad, ja tas neizskatās bojāts;
 - o tas ir bojāts;
 - o adatas uzgalis ir vaļīgs;
 - o tas ir ticis sasaldēts vai pakļauts karstuma iedarbībai;
 - o tas ir bijis istabas temperatūrā vairāk nekā 4 nedēļas;
 - o pēc istabas temperatūras sasniegšanas tas ir ievietots ledusskapī.
- **Nenoņemiet** adatas uzgali pirms tas netiek pieprasīts.



- **Pārbaudiet** zāles caur kontroles lodziņu, tām jābūt dzidrām līdz viegli opalescējošām, bezkrāsainām, viegli iedzeltenām vai viegli brūnganām, turklāt tās var saturēt sīkas baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāli.
- **Nelietojiet** šīs zāles, ja tās ir mainījušas krāsu, ir duļķainas vai ja tajās ir citādākas daļiņas nekā aprakstīts iepriekš.
- **Nekratiet** savu kārtidžu.

Piezīme. Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu zālēm, lūdzu, sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.



- **Vienmēr izvēlieties** zonu uz sava vēdera, augšstilba vai augšdelma ārpuses (tikai aprūpētājs).
 - **Izvēlieties** injekcijas vietu vismaz 3 cm attālumā no Jūsu pēdējās injekcijas vietas un vismaz 5 cm attālumā no nabas.
 - **Neinjicējiet** kaulu zonās vai vietās, kurās Jūsu āda ir bojāta, ar zilumiem, apsārtumu, sāpīga vai cieta. Izvairieties injicēt vietās ar rētām vai strijām.
 - **Neinjicējiet** caur savu apģērbu.
- Piezīme.** Ja Jums ir psoriāze, **neinjicējiet** tieši pacēluma, sabiezējuma, apsārtuma vai zvīņaino plankumu vietās vai bojājumos uz savas ādas.
- **Notīriet** savu injekcijas vietu ar komplektā iekļauto spirta salveti un **ļaujiet nožūt**.



- **Notīriet** savas ierīces injekcijas galu ar atsevišķu komplektā iekļauto spirta salveti.
- Pirms injekcijas **ļaujiet** ierīces injekcijas galam nožūt.

• Injicēšanas darbības



- **Spiediet** savu kārtidžu stingri un **taisni** cauri kārtidža durtiņām, nesagriežot to, līdz Jūs vairs nevarat to iespiest tālāk. Jūsu ierīce ieslēgsies, kad Jūsu kārtidžs būs ievietots pareizi.
- **Pārbaudiet**, vai displejā ir redzams 50 mg un derīguma termiņš nav beidzies.
Piezīme. Jūsu ierīce izslēgsies pēc 90 sekundēm pēc tās neizmantošanas. Nospiediet un turiet injekcijas pogu, lai atkal ieslēgtu savu ierīci.



- **Noņemiet** adatas uzgali, stingri pavelkot to uz leju.
- **Izmetiet** adatas uzgali piemērotā asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē.
- Pēc adatas uzgaļa noņemšanas **injicējiet** pēc iespējas ātrāk.
- **Nelieciet** atpakaļ adatas uzgali.

Uzmanību! Pēc adatas uzgaļa noņemšanas **nelieciet** savus pirkstus savā ierīcē, lai izvairītos no adatas ievainojumiem.

Piezīme. Lai atceltu injekciju un izvilktu savu kārtidžu, nospiediet atcelšanas/izgrūšanas pogu  uz 1 sekundi.

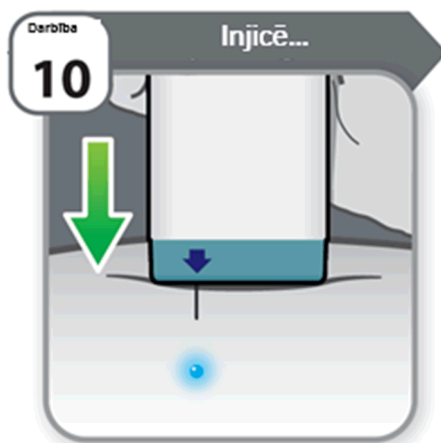


- **Novietojiet** savu ierīci ar **zilo bultiņu** 90 grādu leņķī pret savu injekcijas vietu.
- **Pārliecinieties**, ka Jūs ierīcē redzat displeju.
- **Nesaspiediet** ādu ap savu injekcijas vietu.

Uzmanību! Ja Jūs noņemat savu ierīci ar ievietotu kārtidžu, izņemiet un izmetiet savu kārtidžu. Skatiet ierīces lietotāja pamācības traucējumu novēršanas lapu.



- **Nospiediet un turiet** injekcijas pogu, lai sāktu savu injekciju pēc displeja norādījumiem.
Piezīme. Pēc savas injekcijas uzsākšanas injekcijas pogu var atlaist.



- **Turiet** savu ierīci pret savu ādu un nogaidiet, kamēr Jūsu zāles tiek injicētas.
- **Skatieties** savā ierīces displejā.
- **Nepārvietojiet**, nesasveriet un nenoņemiet savu ierīci no ādas, kamēr displejs nav norādījis Jums to darīt.
Piezīme. Ja Jūs noņemat savu ierīci pirms norādījuma, **nenovietojiet** to atpakaļ uz injekcijas vietas un neinjicējiet jaunu devu. Sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu padomu.



- **Paceliet un turiet** savu ierīci prom no savas ādas. Jūsu ierīce parādīs, ka Jūsu injekcija ir pabeigta.
- **Nogaidiet.** Jūsu kārtidžs tiks daļēji izgrūsts no Jūsu ierīces apakšas. Tas var aizņemt līdz 10 sekundēm.
Šajā laikā **nenosedziet** savas ierīces apakšdaļu.
Nelieciet savus pirkstus savas ierīces iekšpusē, jo šajā laikā tiks atklāta adata.
- Ja Jūs pamanāt asins plankumu, piespiediet vates tamponu vai marli virs injekcijas vietas, līdz asiņošana apstājas. **Neberzējiet.**



- **Izvelciet** savu kārtidžu taisni ārā pēc tam, kad Jūsu ierīce būs to daļēji izgrūdusi.
- **Pārbaudiet**, vai Jūsu kārtidžā nav zāļu, un kontroles lodziņā ir redzama pelēka josla. Ja tā nav redzama, iespējams, ka Jūs neesat saņēmis visu devu. Sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu padomu.
- **Nelietojiet** savu kārtidžu atkārtoti un neievietojiet to atpakaļ savā ierīcē.
- Izlietoto kārtidžu nekavējoties **izmetiet** piemērotā asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē, kā norādījis Jūsu veselības aprūpes speciālists vai farmaceits un saskaņā ar vietējiem veselības un drošības likumiem.

--Lietošanas norādījumu beigas--