

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enbrel 25 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 25 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Enbrel yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

Enbrel-valmistetta voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaattilla.

Enbrel-valmisteen käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin antireumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Enbrel-valmisteen on osoitettu parantavan fyysistä

toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA–valohoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Enbrel-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Enbrel-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Enbrel-valmisteesta on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1)

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilas ei saa vastetta tänä aikana.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti, voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Enbrel-hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan, aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona. Enbrel-kuiva-aine liuotetaan 1 ml:aan liuotinta ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen valmistuksesta ja käyttövalmiin Enbrel-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

Enbrel-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä tulee arvioida ennen Enbrel-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että Enbrel-valmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Enbrel-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. Enbrel-valmisteen anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan Enbrel-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektioille altistava perussairaus kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Enbrel-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliin testi ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliin testissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Enbrel-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Enbrel-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Enbrel-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehotettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Enbrel-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidon, kuten Enbrel-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille

(HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Enbrel-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa Enbrel-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoito.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen Enbrel-hoidon aikana. Enbrel-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteen samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän Enbrel-valmisteen käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten Enbrel-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Enbrel-valmisteen käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, Enbrel-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten Enbrel-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa Enbrel-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Enbrel-hoito tulee keskeyttää ja zoster-immunoglobuliiniestohoitoa tulee harkita.

Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomataapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli

kuitenkin harvinaista ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoitoa saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten Enbrel-valmisteella, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosityövät

Melanoomaa ja ei-melanootista ihosityöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten Enbrel) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosityöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosityöpätapausten lisääntyneen Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti Enbrel-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista Enbrel-valmistetta saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat Enbrel-valmistetta saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet Enbrel-valmistetta. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Enbrel-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiam, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä Enbrel-valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvaan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/hoitajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Enbrel-valmisteen käytön aikana verenkuvaan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuva; jos verenkuvaan muutokset varmistuvat, Enbrel-valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka Enbrel-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multipeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF- antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multipeliskleroosi potilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-arviota, mukaan lukien neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Enbrel-valmistetta potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus, tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Enbrel-valmisteen turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoitoon turvallisuudesta ovat meneillään. Enbrel-valmisteen turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Enbrel-valmisteen käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Enbrel-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat Enbrel-valmisteen käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai lumelääkkeellä. Enbrel ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen Enbrel-valmistetta ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkäriin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään Enbrel-valmistetta alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai Enbrel-valmistetta standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, Enbrel-valmistetta ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin

hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Enbrel-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on Enbrel-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Enbrel-valmisteella tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen Enbrel-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteella ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää Enbrel-valmistetta tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiatietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin Enbrel-valmistetta ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Enbrel-valmisteen ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös Enbrel-lääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää Enbrel-valmistetta tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäriin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa Enbrel-valmistetta glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiinin), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Enbrel-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille ($n = 370$) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille ($n = 164$) (korjattu vetosuhde 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleenä syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille ($n = 425$) ja osa ei-biologisille lääkkeille ($n = 3497$). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhde [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleenä syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Enbrel-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu Enbrel-valmisteella raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Enbrel-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettävälle rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokitulle imeväiselle aiheutuva systeeminenä altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokitulle imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä altistuksesta on vähän tietoja saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväiselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enbrel-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injeksiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Enbrel-valmisteella on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Enbrel, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmalla kuin yhdellä Enbrel-valmisteella hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisältynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko, iho- ja imusolmukesyöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisältynyt harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiasia. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sien-, prototsoo-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanootin ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinoma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovastainien muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto	Päänsärky			Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén-oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Ruoansulatus-elimistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksa-entsyymiarvot*	Autoimmuunihepat iitti*		
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyyss-vaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaiskeräs-tulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus
alla

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentäyhdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa Enbrel-valmisteella enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitui noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 Enbrel-valmisteella hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä

tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin Enbrel-valmisteella, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7416 Enbrel-valmistetta saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3 - 5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei Enbrel-ryhmissä hoidettu ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektiota) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektiota havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat mm. absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säärihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai metotreksaatilla yksinään tai Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektiota esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa Enbrel-valmisteella hoidettujen ja lumelääkettä saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektiota olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektiota on raportoitu Enbrel-valmisteen käytön aikana; raportoituuihin patogeeneihin sisältyvät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä Enbrel-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Enbrel-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Enbrel-valmisteen käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektiota, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten prototsooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyyks oli 0,09 % 15 402

tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat Enbrel-valmistetta. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektiota 100 potilasvuotta kohden. Enbrel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis* pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä Enbrel-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % Enbrel-ryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae*-määrittelyssä (3 % Enbrel-ryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden Enbrel-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardiolipiinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen Enbrel-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijä positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemias, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskeissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti Enbrel-valmisteella ja anakinralla, vakavia infektioita ilmaantui enemmän kuin pelkkää Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1000/\text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parani sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskeissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista

metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haittoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla havaitut haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin Enbrel-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtumaa potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Enbrel-valmisteelle ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, kahdesta aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa arvioitiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi, mutta enintään neljä, antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti

viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja 50 -vasteet olivat suuremmat Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: Enbrel 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: Enbrel 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p \leq 0,01$ Enbrel vs. lumelääke kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20 että ACR 50 -vasteiden osalta).

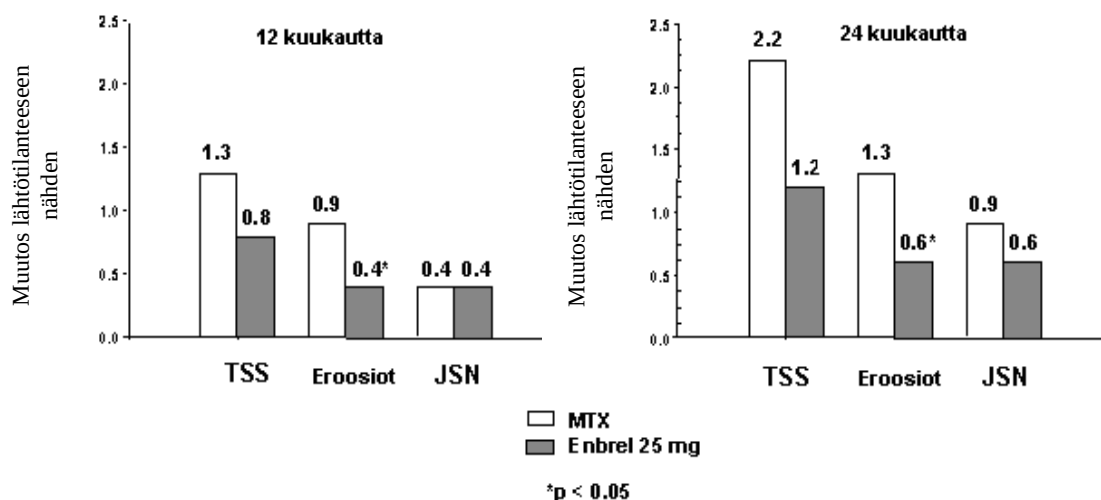
Noin 15 % Enbrel-valmistetta saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla, kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1-2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon aloittamisesta. Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Enbrel oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykkinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohdrien tulokset paranivat Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan Enbrel-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu Enbrel-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat Enbrel-valmistetta tauotta.

Enbrel-valmisteen tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaattilla. Enbrel-valmistetta annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Enbrel-hoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista näissä arvoissa 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraon kaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Enbrel 10 mg annoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin Enbrel 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla Enbrel 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS:ssa ja JNS:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja Enbrel 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: Enbrel-valmiste ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaattilla (7,5–20 mg viikottain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitetulla Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmällä. Nämä potilaat olivat sairastaneet aktiivista nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä vaste vähintään yhdelle antireumaattiselle lääkkeelle (DMARD), muulle kuin metotreksaattille, oli ollut heikompi kuin tyydyttävä.

Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 -vasteet sekä DAS että HAQ -arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmiste tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

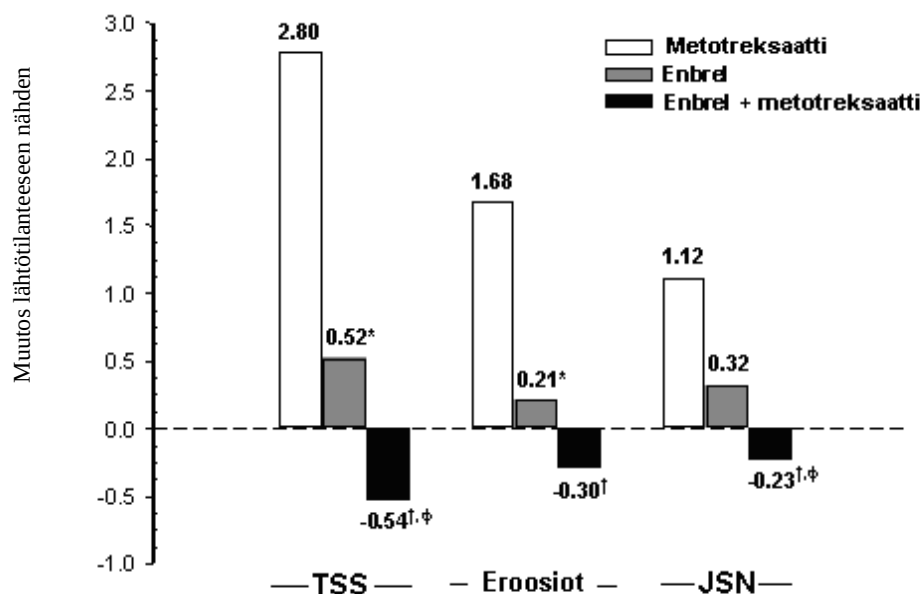
Kliininen teho, tulokset 12 kuukauden kohdalla: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Seurattava vaste	Metotreksaatti (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksaatti (n = 231)
ACR vasteet^a			
ACR 20	58,8 %	65,6 %	74,5 % ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,ϕ}
DAS			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikon 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 % ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja
c: Remissioksi määritelty DAS < 1,6
Parittainen vertailu p-arvot: † = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja $\phi = p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähäisempää Enbrel-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden tulokset)



Parittainen vertailu p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel vs. metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja $\phi = p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin Enbrel-monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 24 kuukauden hoidon aikana, oli Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin Enbrel-valmistetta yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; $p < 0,05$) saaneilla potilailla. Ero pelkällä Enbrel-valmisteella tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia, 70 %:lla Enbrel-valmistetta yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Enbrel-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Teho- ja

turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa Enbrel-hoitohaaroissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitohaaran välillä.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriittipotilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, psoriaasi mukana); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestäväseen jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
	Prosenttia potilaista	
Psoriaasiartriitti-vaste	Lumelääke n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, Enbrel vs. lumelääke

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. lumelääke

Enbrel-valmistetta saaneilla psoriaasiartriittipotilailla kliininen vaste oli ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Enbrel oli merkittävästi lumelääkettä parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla tarkasteltuna ($p < 0,001$), ja vasteet olivat samanlaiset sekä samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa että ilman sitä. Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena seuranta-ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksin avulla. Toimintakykyindeksin arvo oli merkittävästi parantunut Enbrel-valmisteella hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla kaikkina ajankohtina suhteessa lumelääkeryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi Enbrel-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (73 % vs. 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Enbrel-valmisteen teho säilyi röntgenologisesti arvioituna potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Vuositainen muutos (SE) lähtötilanteeseen verrattuna ”Total Sharp Score” -lukuna		
Aika	Lumelääke (n = 104)	Etanersepti (n = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standard error a: p = 0,0001		

Kaksoissokkovaiheen aikana Enbrel-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty säilyi pidemmän, yhteensä 2 vuotta kestäneen, altistumisen ajan.

Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi Enbrel-valmisteen tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastavat selkärankareuma-tyypistä tai arthritis mutilans -tyypistä psoriaattista artropatiaa.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty Enbrel-annostelua 50 mg kerran viikossa. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä perustuvat selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelua lumelääkkeeseen. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin Enbrel-valmisteella. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan, yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan ja keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden anti-reumaattista, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70- vasteissa käytettiin vastaavia kriteerejä: ASAS 50 -vasteessa vähintään 50 % parantuminen tai ASAS 70 -vasteessa vähintään 70 % parantuminen.

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumisia ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

Selkärankareumaa sairastavien potilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Lumelääke n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: p < 0.001, Enbrel vs. lumelääke		
b: p = 0.002, Enbrel vs. lumelääke		

Osalla Enbrel-valmistetta saaneilla selkärankareumapotilailla kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa) ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa verrattiin Enbrel 50 mg kerran viikossa annostelun (annettiin kahtena 25 mg:n ihonalaisena injektiona) ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelun turvallisuutta ja tehoa. Tähän kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset Enbrel 50 mg kerran viikossa ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tutkimus 1

Enbrel-valmisteen tehoa potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa), arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky kahdelle tai useammalle tulehduskipuläkkeelle (NSAID).

Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista.

Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdusta lähtötilanteessa ja viikolla 12.

Lumelääkehoitoon verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa näistä potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste lumelääkekontrolloidussa nr-AxSpa-tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Lumelääke n = 106–109*	Enbrel n = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot Enbrel-valmistetta ja lumelääkettä verrattaessa.

Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (n = 95) ja 0,8 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (n = 105) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Enbrel-valmisteella kuin lumelääkkeellä suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D -kokonaisindeksi ja SF-36-mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

Enbrel-valmistetta saaneiden nr-AxSpa-potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla) ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukaillun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Tutkimus 2

Enbrel-hoidon lopettamista ja jatkamista potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa) ja joiden vaste oli riittämätön (inaktiivinen tauti, joka oli määritelty sairauden aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavina ASDAS-CRP-pisteinä [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactive protein (CRP)] alle 1,3), arvioitiin avoimessa, faasin 4, kolmen jakson monikeskustutkimuksessa 24 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa oli mukana 209 aikuispotilasta, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ikä 18–49 vuotta). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit (mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä), joilla oli magneettikuvauslöydöksiä (magneettikuvauksessa aktiivinen tulehdus, joka viittaa voimakkaasti spondylartriittiin liittyvään sakroiliittiin) ja/tai positiivinen hsCRP (joksi määritelty herkän C-reaktiivisen proteiinin [hsCRP] pitoisuus > 3 mg/l) sekä aktiivisia oireita, joiksi määriteltiin seulontakäynnillä ASDAS CRP -pisteet vähintään 2,1. Nämä potilaat saivat ensimmäisessä jaksossa 24 viikon ajan avointa Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain sekä vakaata peruslääkitystä tulehduskipulääkkeillä optimaalisesti siedettynä tulehdusta hillitsevänä annostuksena. Potilailla piti olla myös riittämätön vaste kahteen tai useampaan tulehduskipulääkkeeseen tai he eivät sietäneet näitä. Viikon 24 aikapisteessä 119 (57 %) potilaalla oli inaktiivinen sairaus, joten he jatkoivat toiseen jaksoon, joka oli 40 viikkoa kestävä hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat lopettivat etanerseptin käytön. Perushoitona käytetty tulehduskipulääkitys kuitenkin jatkui. Tehon primaarimittari oli sairauden paheneminen (määriteltiin

sairauden aktiivisuutta laskon [ESR] perusteella kuvaavina ASDAS-ESR-pisteinä vähintään 2,1) Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana. Potilaat, joiden sairaus paheni, jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan (kolmas jakso).

Toisessa jaksossa niiden potilaiden osuus, joilla oli ≥ 1 sairauden paheneminen, lisääntyi 22 %:sta (25/112) viikon 4 aikapisteessä 67 %:iin (77/115) viikon 40 aikapisteessä. Sairaus paheni jossakin aikapisteessä Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana kaikkiaan 75 %:lla (86/115) potilaista.

Tutkimuksen 2 keskeinen toissijainen tavoite oli arvioida sairauden pahenemiseen kuluva aikaa Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen sekä lisäksi verrata sairauden pahenemiseen kuluva aikaa niihin tutkimuksen 1 potilaisiin nähden, jotka täyttivät tutkimuksen 2 hoidon lopettamista koskevaan vaiheeseen mukaan tulon edellytykset ja jatkoivat Enbrel-hoitoa.

Sairaudeen pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 16 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13–24 viikkoa). Alle 25 %:lla tutkimuksen 1 potilaista, joiden hoitoa ei lopetettu, sairaus paheni 40:tä viikkoa vastaavana ajanjaksona, kuten tutkimuksen 2 toisessa jaksossa. Sairaudeen pahenemiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi tutkittavilla, jotka lopettivat Enbrel-hoidon (tutkimus 2), verrattuna jatkuvaan etanerseptihoitoa saaneisiin tutkittaviin (tutkimus 1), $p < 0,0001$.

Niistä 87 potilaasta, jotka tulivat mukaan kolmanteen jaksoon ja jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan, 62 %:lla (54/87) tauti rauhoittui inaktiiviseksi, ja näistä 50 %:lla taudin rauhoittuminen tapahtui 5 viikon kuluessa (95 %:n luottamusväli: 4–8 viikkoa).

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Enbrel-valmistetta suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoitosta voitiin arvioida.

Suoria tehovertailututkimuksia Enbrel-valmisteen tehon ja muiden systeemihoitojen välillä ei ole tehty potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoitoille). Sen sijaan Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 % parannus lähtötason PASI-pisteisiin).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II -tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen, mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan Enbrel-valmistetta 25 mg ($n = 57$) tai lumelääkettä ($n = 55$) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue ja vaikeusaste-indeksi) -pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Enbrel-valmistetta annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai Enbrel-valmistetta yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun Enbrel-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoidoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat Enbrel-valmistetta joko 25 mg tai 50 mg

tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 Enbrel-valmisteella hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2, 3 ja 4

Vaste (%)	----- Tutkimus 2-----					----- Tutkimus 3-----			----- Tutkimus 4-----		
	Lumelä äke n = 166 vk 12	-----Enbrel-----				Lumelä äke n = 193 vk 12	-----Enbrel-----		Lumelä äke n = 46 vk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n = 162 vk 12	n = 162 24 ^a	n = 164 vk 12	n = 164 24 ^a		n = 196 vk 12	n = 196 vk 12		n = 96 vk 12	n = 90 vk 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

Enbrel-valmistetta saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) lumelääkkeeseen verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös ajanjakso, jolloin potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI -indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion ($\text{PASI} \geq 150$ % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia hättävääikutuksia ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat Enbrel-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Enbrel-valmistetta 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 -vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa Enbrel-valmistetta annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopivin annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Enbrel-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutraloivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, lisääntyi ajan myötä odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniilia idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan Enbrel-hoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahenemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja ≥ 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %), kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$). Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä Enbrel-valmistetta saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatriasta potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät Enbrel-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Enbrel-monoterapian (n = 103), Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmän (n = 294) ja metotreksaatti-monoterapian (n = 197) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (n = 127) potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aritavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti Enbrel-valmistetta aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut Enbrel-hoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut Enbrel-valmisteen käytön (mutta pysyi seurannassa); 25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantaajakson ajan. Enbrel-valmistetta aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja lopuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu Enbrel-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa Enbrel-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty Enbrel-valmisteen suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 -kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi Enbrel-haaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista sai suotuisan vasteen (esim. PASI 75) .

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Enbrel 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkoutetun jakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu Enbrel-valmisteelle. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg Enbrel-valmisteen (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus Enbrel-valmisteesta oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg Enbrel-valmistetta ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6$ mikrog•h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin biologisesti samanarvoiseksi kahden samanaikaisesti annetun 25 mg:n injektion kanssa.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmokokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC 466 mikrog•h/ml, kun 50 mg Enbrel-valmistetta annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog•h/ml, kun 25 mg Enbrel-valmistetta annettiin kahdesti viikossa (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi Enbrel-valmisteen farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiailla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikoilla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enbrel-valmisteen toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. Enbrel katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa.

Karsinogeenisyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia tutkimuksia ei ole tehty Enbrel-valmisteella, koska sille kehitetty neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Enbrel ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. Enbrel ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeutiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Mannitoli (E421)
Sakkarooosi
Trometamoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttövalmiin tuotteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia 25 °C lämpötilassa. Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on käytettävä välittömästi mikrobiologisista syistä. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi liuottamisen jälkeen, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika saisi ylittää 6 tuntia 25 °C lämpötilassa, ellei valmistetta ole tehty käyttövalmiiksi kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C.
Ei saa jäätyä.

Enbrel voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Enbrel on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasinen injektiopullo (2 ml, tyyppin I lasia), jossa kumitulppa, alumiinikapseli ja muovinen repäisykorkki. Pakkauksessa on 4 Enbrel-injektiopulloa ja 8 alkoholipyyhettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Enbrel valmistetaan käyttöä varten lisäämällä 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ennen lääkkeen antoa. Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona. Enbrel ei sisällä antibakteerista säilöntäainetta, ja siksi

injektionesteisiin käytettävällä vedellä valmistetut liuokset tulee käyttää ensi tilassa ja 6 tunnin sisällä valmistamisesta. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia. Valkoista vaahtoa voi jäädä hiukan injektiopulloon - tämä on normaalia. Enbrel-valmistetta ei pidä käyttää, jos kaikki injektiopullossa oleva jauhe ei ole liuennut 10 minuutissa. Jos näin on, aloita alusta käyttäen uutta Enbrel injektiopulloa.

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen valmistuksesta ja käyttövalmiin Enbrel-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/126/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 3. helmikuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enbrel 25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 25 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen. Liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Enbrel yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

Enbrel-valmistetta voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaatilla.

Enbrel-valmisteen käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Enbrel-valmisteen on osoitettu parantavan fyysistä

toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA-valohoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Enbrel-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Enbrel-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Enbrel-valmisteesta on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilas ei saa vastetta tänä aikana.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Enbrel-hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan, aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona. Enbrel kuiva-aine liuotetaan 1 ml:aan liuotinta ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen valmistuksesta ja käyttövalmiin Enbrel-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

Enbrel-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä tulee arvioida ennen Enbrel-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että Enbrel-valmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Enbrel-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. Enbrel-valmisteen anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan Enbrel-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektioille altistava perussairaus kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Enbrel-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliin testi ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliin testissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Enbrel-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Enbrel-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Enbrel-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehotettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Enbrel-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidon, kuten Enbrel-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille

(HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Enbrel-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa Enbrel-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoito.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen Enbrel-hoidon aikana. Enbrel-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteen samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän Enbrel-valmisteen käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten Enbrel-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Enbrel-valmisteen käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, Enbrel-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Liuottimen sisältävän ruiskun kärjessä oleva kuminen suojakorkki (suljin) sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia), joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita, jos henkilö, joka käsittelee Enbrel-valmistetta tai jolle sitä annetaan, on tai saattaa olla allerginen lateksille.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido kuten Enbrel-hoito voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa Enbrel-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Enbrel-hoito tulee keskeyttää ja zoster-immunoglobuliiniestohoitoa tulee harkita.

Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoitoa saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten Enbrel-valmisteella, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten Enbrel) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosyöpätapausten lisääntyneen Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti Enbrel-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista Enbrel-valmistetta saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat Enbrel-valmistetta saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet Enbrel-valmistetta. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Enbrel-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiaa, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä Enbrel-

valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu veren kuvan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/hoitajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Enbrel-valmisteen käytön aikana veren kuvan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuvat; jos veren kuvan muutokset varmistuvat, Enbrel-valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka Enbrel-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multipeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multipeliskleroosi -potilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-arviota, mukaan lukien neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Enbrel-valmistetta potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus, tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Enbrel-valmisteen turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoidon turvallisuudesta ovat meneillään. Enbrel-valmisteen turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Enbrel-valmisteen käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Enbrel-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat Enbrel-valmisteen käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai lumelääkkeellä. Enbrel ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen Enbrel-valmistetta ei

tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään Enbrel-valmistetta alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai Enbrel-valmistetta standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, Enbrel-valmistetta ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Enbrel-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on Enbrel-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Enbrel-valmisteella tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen Enbrel-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteella ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää Enbrel-valmistetta tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiatietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin Enbrel-valmistetta ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Enbrel-valmisteen ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös Enbrel-lääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää Enbrel-

valmistetta tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäriin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa Enbrel-valmistetta glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiinin), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Enbrel-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille ($n = 370$) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille ($n = 164$) (korjattu vetosuhde 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliäestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleena syntymisen, ennen aikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille ($n = 425$) ja osa ei-biologisille lääkkeille ($n = 3497$). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhde [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennen aikaiselle synnytykselle, kuolleena syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Enbrel-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu Enbrel-valmisteella raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Enbrel-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettäville rotilla ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokituille imeväiselle aiheutuva systeeminen altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokituille imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä

altistuksesta on vähän tietoa saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enbrel-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Enbrel-valmisteella on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Enbrel, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä Enbrel-valmisteella hoidetulla potilaalla 100:sta. Raporteihin on sisältynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko, iho- ja imusolmukesyöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisältynyt harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiasia. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sien-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanootin ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinoma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovastainien muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto	Päänsärky			Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Ruoansulatus-elimistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksa-entsyymiarvot*	Autoimmuuni-hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyys-vaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaiskerästulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentäyhdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa Enbrel-valmisteella enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 Enbrel-valmisteella hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin Enbrel-valmisteella, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7416 Enbrel-valmistetta saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3 - 5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei Enbrel-ryhmissä hoidettu ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektiota) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektiota havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säarihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai metotreksaatilla yksinään tai Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektiota esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa Enbrel-valmisteella hoidettujen ja lumelääkettä saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektiota olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektiota on raportoitu Enbrel-valmisteen käytön aikana; raportoituihin patogeeneihin sisältyvät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä Enbrel-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Enbrel-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Enbrel-valmisteen käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektiota, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten prototsooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat Enbrel-valmistetta. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektioita 100 potilasvuotta kohden. Enbrel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmän raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis* pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä Enbrel-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % Enbrel-ryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae*-määrityksessä (3 % Enbrel-ryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden Enbrel-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardiolipiinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen Enbrel-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijä positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman saamanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti Enbrel-valmisteella ja anakinralla, vakavia infektoita ilmaantui enemmän kuin pelkkää Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1000/\text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parani sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haittoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosisinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla havaitut haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin Enbrel-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtumaa potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Enbrel-valmisteen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä, ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismiin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, kahdesta aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa arvioitiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi, mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja 50 -vasteet olivat suuremmat Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: Enbrel 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: Enbrel 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p \leq 0,01$ Enbrel vs. lumelääke kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20 että ACR 50 - vasteiden osalta).

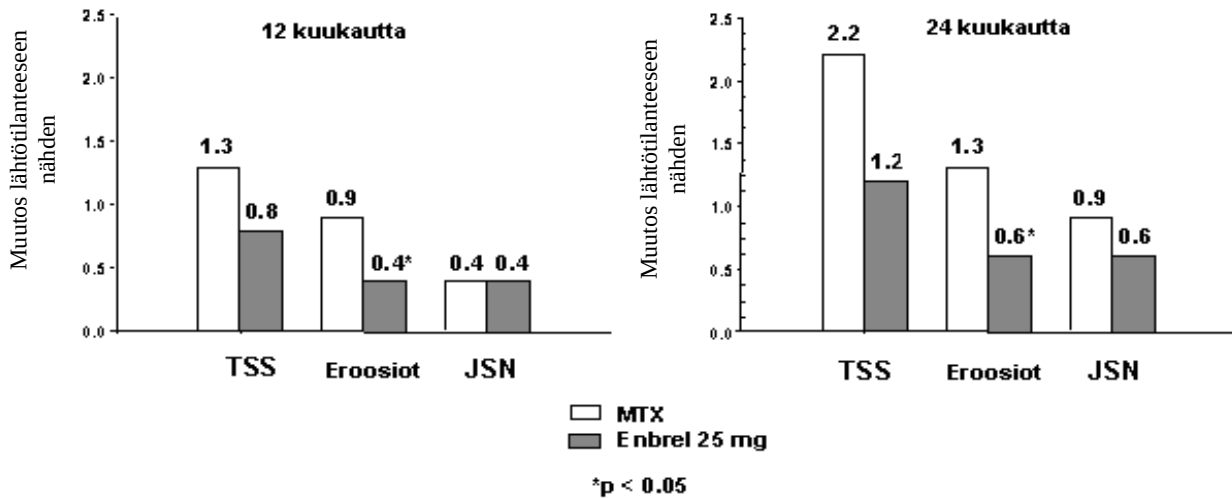
Noin 15 % Enbrel-valmistetta saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla, kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1-2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon aloittamisesta. Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Enbrel oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohtien tulokset paranivat Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan Enbrel-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu Enbrel-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat Enbrel-valmistetta tauotta.

Enbrel-valmisteen tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaattilla. Enbrel-valmistetta annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Enbrel-hoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista näissä arvoissa 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraon kaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Enbrel 10 mg annoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin Enbrel 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla Enbrel 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS:ssa ja JNS:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja Enbrel 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: Enbrel-valmiste ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaatilla (7,5–20 mg viikottain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitetulla Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmällä. Nämä potilaat olivat sairastaneet aktiivista nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä vaste vähintään yhdelle antireumaattiselle lääkkeelle (DMARD), muulle kuin metotreksaatille, oli ollut heikompi kuin tyydyttävä.

Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 -vasteet sekä DAS että HAQ -arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmiste tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

Kliininen teho, tulokset 12 kuukauden kohdalla: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Seurattava vaste	Metotreksaatti (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksaatti (n = 231)
ACR vasteet^a			
ACR 20	58,8%	65,6%	74,5% ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% ^{†,ϕ}
DAS			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikon 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3% ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

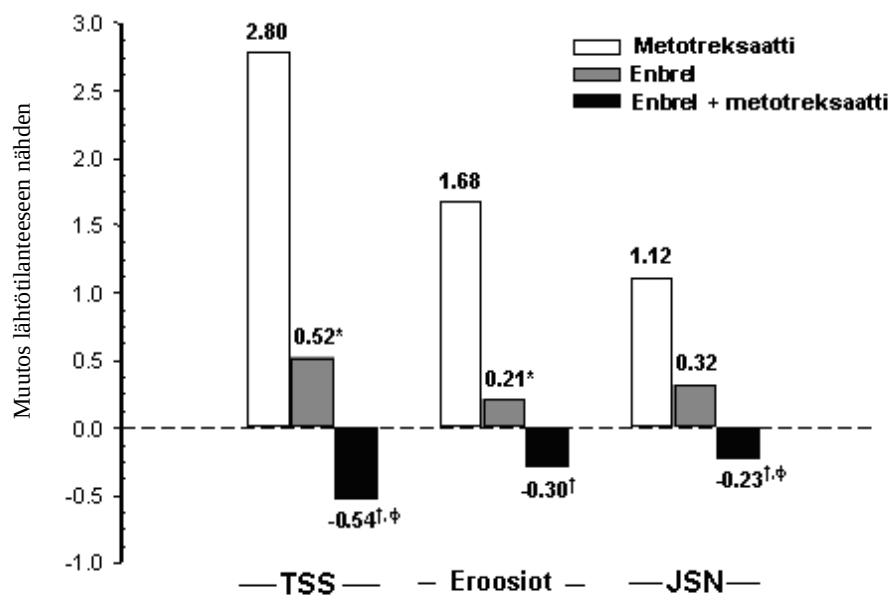
b: DAS -arvot ovat keskiarvoja

c: Remissioksi määritelty DAS < 1,6

Parittainen vertailu p-arvot: † = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähäisempää Enbrel -ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden tulokset)



Parittainen vertailu p-arvot: * = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel vs metotreksaatti, † = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin Enbrel-monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq$ 0,5) 24 kuukauden hoidon aikana, oli Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin Enbrel-valmistetta yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; p < 0,05) saaneilla potilailla. Ero pelkällä Enbrel-valmisteella tai pelkällä metotreksaatilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä (p < 0,05). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia, 70 %:lla Enbrel-valmistetta yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Enbrel-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg Enbrel-

valmistetta kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Teho- ja turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa Enbrel-hoitoaaroissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitohaaran välillä.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriittipotilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, psoriaasi mukana); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annosvastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestäväseen jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa

Psoriaasiartriitti- Vaste	Prosenttia potilaista	
	Lumelääke n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, Enbrel vs. lumelääke

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. lumelääke

Enbrel-valmistetta saaneilla psoriaasiartriittipotilailla kliininen vaste oli ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Enbrel oli merkittävästi lumelääkettä parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla tarkasteltuna ($p < 0,001$), ja vasteet olivat samanlaiset sekä samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa että ilman sitä. Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena seuranta-ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksin avulla. Toimintakykyindeksin arvo oli merkittävästi parantunut Enbrel-valmisteella hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla kaikkina ajankohtina suhteessa lumelääkeryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus joilla tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla oli suurempi Enbrel-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (73 % vs. 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Enbrel-valmisteen teho säilyi röntgenologisesti arvioituna potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Vuositainen muutos (SE) lähtötilanteeseen verrattuna ”Total Sharp Score” -lukuna		
Aika	Lumelääke (n = 104)	Etanersepti (n = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standard error a: $p = 0,0001$		

Kaksoissokkovaiheen aikana Enbrel-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty säilyi pidemmän, yhteensä 2 vuotta kestäneen, altistumisen ajan.

Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi Enbrel-valmisteen tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastavat selkärankareuma-tyypistä tai arthritis mutilans-tyypistä psoriaattista artropatiaa.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty Enbrel-annostelua 50 mg kerran viikossa. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä perustuvat selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelua lumelääkkeeseen. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin Enbrel-valmisteella. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan, yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan ja keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden anti-reumaattista, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70 -vasteissa käytettiin vastaavia kriteerejä: ASAS 50 -vasteessa vähintään 50 % parantuminen tai ASAS 70 -vasteessa vähintään 70 % parantuminen.

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumisia ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

Selkärankareumaa sairastavien potilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Lumelääke n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: p < 0.001, Enbrel vs. lumelääke		
b: p = 0.002, Enbrel vs. lumelääke		

Osalla Enbrel-valmistetta saaneilla selkärankareumapotilailla kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa) ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa verrattiin Enbrel 50 mg kerran viikossa annostelun (annettiin kahtena 25 mg:n ihonalaisena injektiona) ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelun turvallisuutta ja tehoa. Tähän kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset Enbrel 50 mg kerran viikossa ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tutkimus 1

Enbrel-valmisteen tehoa potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa), arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky kahdelle tai useammalle tulehduskipuläkkeelle (NSAID).

Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista.

Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdusta lähtötilanteessa ja viikolla 12.

Lumelääkehoitoon verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa näistä potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste lumelääkekontrolloidussa nr-AxSpa-tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Lumelääke n = 106–109*	Enbrel n = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot Enbrel-valmistetta ja lumelääkettä verrattaessa.

Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (n = 95) ja 0,8 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (n = 105) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Enbrel-valmisteella kuin lumelääkkeellä suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D kokonaisindeksi ja SF-36 mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

Enbrel-valmistetta saaneiden nr-AxSpa-potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla) ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukaillun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Tutkimus 2

Enbrel-hoidon lopettamista ja jatkamista potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa) ja joiden vaste oli riittämätön (inaktiivinen tauti, joka oli määritelty sairauden aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavina ASDAS-CRP-pisteinä [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactive protein (CRP)] alle 1,3), arvioitiin avoimessa, faasin 4, kolmen jakson monikeskustutkimuksessa 24 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa oli mukana 209 aikuispotilasta, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ikä 18–49 vuotta). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit (mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä), joilla oli magneettikuvauslöydöksiä (magneettikuvauksessa aktiivinen tulehdus, joka viittaa voimakkaasti spondylartriittiin liittyvään sakroiliittiin) ja/tai positiivinen hsCRP (joksi määritelty herkän C-reaktiivisen proteiinin [hsCRP] pitoisuus > 3 mg/l) sekä aktiivisia oireita, joiksi määriteltiin seulontakäynnillä ASDAS CRP -pisteet vähintään 2,1. Nämä potilaat saivat ensimmäisessä jaksossa 24 viikon ajan avointa Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain sekä vakaata peruslääkitystä tulehduskipulääkkeillä optimaalisesti siedettynä tulehdusta hillitsevästä annostuksesta. Potilailla piti olla myös riittämätön vaste kahteen tai useampaan tulehduskipulääkkeeseen tai he eivät sietäneet näitä. Viikon 24 aikapisteessä 119 (57 %) potilaalla oli inaktiivinen sairaus, joten he jatkoivat toiseen jaksoon, joka oli 40 viikkoa kestävä hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat lopettivat etanerseptin käytön. Perushoitona käytetty tulehduskipulääkitys kuitenkin jatkui. Tehon primaarimittari oli sairauden paheneminen (määriteltiin

sairauden aktiivisuutta laskon [ESR] perusteella kuvaavina ASDAS-ESR-pisteinä vähintään 2,1) Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana. Potilaat, joiden sairaus paheni, jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan (kolmas jakso).

Toisessa jaksossa niiden potilaiden osuus, joilla oli ≥ 1 sairauden paheneminen, lisääntyi 22 %:sta (25/112) viikon 4 aikapisteessä 67 %:iin (77/115) viikon 40 aikapisteessä. Sairaus paheni jossakin aikapisteessä Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana kaikkiaan 75 %:lla (86/115) potilaista.

Tutkimuksen 2 keskeinen toissijainen tavoite oli arvioida sairauden pahenemiseen kuluva aikaa Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen sekä lisäksi verrata sairauden pahenemiseen kuluva aikaa niihin tutkimuksen 1 potilaisiin nähden, jotka täyttivät tutkimuksen 2 hoidon lopettamista koskevaan vaiheeseen mukaan tulon edellytykset ja jatkoivat Enbrel-hoitoa.

Sairaudeen pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 16 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13–24 viikkoa). Alle 25 %:lla tutkimuksen 1 potilaista, joiden hoitoa ei lopetettu, sairaus paheni 40:tä viikkoa vastaavana ajanjaksona, kuten tutkimuksen 2 toisessa jaksossa. Sairaudeen pahenemiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi tutkittavilla, jotka lopettivat Enbrel-hoidon (tutkimus 2), verrattuna jatkuvaan etanerseptihoitoa saaneisiin tutkittaviin (tutkimus 1), $p < 0,0001$.

Niistä 87 potilaasta, jotka tulivat mukaan kolmanteen jaksoon ja jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan, 62 %:lla (54/87) tauti rauhoittui inaktiiviseksi, ja näistä 50 %:lla taudin rauhoittuminen tapahtui 5 viikon kuluessa (95 %:n luottamusväli: 4–8 viikkoa).

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Enbrel-valmistetta suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoitosta voitiin arvioida.

Suoria tehovertailututkimuksia Enbrel-valmisteen tehon ja muiden systeemihoitojen välillä ei ole tehty potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoitoille). Sen sijaan Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 % parannus lähtötason PASI-pisteisiin).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II -tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen, mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan Enbrel-valmistetta 25 mg ($n = 57$) tai lumelääkettä ($n = 55$) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue ja vaikeusaste-indeksi) -pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Enbrel-valmistetta annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai Enbrel-valmistetta yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun Enbrel-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoidotryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat Enbrel-valmistetta joko 25 mg tai 50 mg

tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 Enbrel-valmisteella hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2, 3 ja 4

Vaste (%)	----- Tutkimus 2-----					----- Tutkimus 3-----			----- Tutkimus 4-----		
	Lumelä äke n = 166 vk 12	-----Enbrel-----				Lumelä äke n = 193 vk 12	-----Enbrel-----		Lumelä äke n = 46 vk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n =	n =	n =	n =		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90
		162	162	164	164		vk 12	vk 12		vk 12	vk 24 ^a
		vk 12	vk 24 ^a	vk 12	vk 24 ^a						
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0 –5.

Enbrel-valmistetta saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) lumelääkkeeseen verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös ajanjakso, jolloin potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion ($\text{PASI} \geq 150$ % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia hättävaihteluja ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat Enbrel-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Enbrel-valmistetta 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 -vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa Enbrel-valmistetta annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopivin annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Enbrel-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutraloivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla, ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, lisääntyi ajan myötä odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniilia idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan Enbrel-hoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahenemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja ≥ 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %), kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$). Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä Enbrel-valmistetta saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatriisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät Enbrel-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Enbrel-monoterapian (n = 103), Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmän (n = 294) ja metotreksaatti-monoterapian (n = 197) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (n = 127) potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti Enbrel-valmistetta aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut Enbrel-hoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut Enbrel-valmisteen käytön (mutta pysyi seurannassa); 25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantaajakson ajan. Enbrel-valmistetta aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja lopuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu Enbrel-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa Enbrel-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty Enbrel-valmisteen suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 – kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi Enbrel-haaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista sai suotuisan vasteen (PASI 75).

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Enbrel 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkoutetun jakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu Enbrel-valmisteelle. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg Enbrel-valmisteen (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus Enbrel-valmisteesta oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen, eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg Enbrel-valmistetta ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6$ mikrog•h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin biologisesti samanarvoiseksi kahden samanaikaisesti annetun 25 mg:n injektion kanssa.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmokokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC 466 mikrog•h/ml, kun 50 mg Enbrel-valmistetta annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog•h/ml, kun 25 mg Enbrel-valmistetta annettiin kahdesti viikossa (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi Enbrel-valmisteen farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma- selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiailla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6 – 2,1 mikrog/ml viikoilla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enbrel-valmisteen toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-

elintoksisuutta. Enbrel katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa. Karsinogeenisyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia tutkimuksia ei ole tehty Enbrel-valmisteella, koska sille kehittyy neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Enbrel ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. Enbrel ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeutiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Mannitoli (E421)
Sakkarooosi
Trometamoli

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttövalmiin tuotteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia 25 °C lämpötilassa. Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on käytettävä välittömästi mikrobiologisista syistä. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi liuottamisen jälkeen, säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä säilytysaika saisi ylittää 6 tuntia 25 °C lämpötilassa, ellei valmistetta ole tehty käyttövalmiiksi kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C.
Ei saa jäätyä.

Enbrel voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Enbrel on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas lasinen injektiopullo (2 ml, tyypin I lasia), jossa kumitulppa, alumiinikapseli ja muovinen repäisykorkki. Enbrel toimitetaan varustettuna esitäytetyillä ruiskuilla, joissa on injektionesteisiin käytettävää vettä. Ruiskut ovat tyypin I lasia. Ruiskun suojuksen sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia) (ks. kohta 4.4). Pakkauksessa on 4, 8 tai 24 Enbrel-injektiopulloa sekä 4,8 tai 24 esitäytettyä

liuotinruiskua, 4, 8 tai 24 neulaa, 4, 8 tai 24 injektiopullon liitinosaa (adapteria) ja 8, 16 tai 48 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Enbrel valmistetaan käyttöä varten lisäämällä 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ennen lääkkeen antoa. Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona. Enbrel ei sisällä antibakteerista säilöntäainetta, ja siksi injektionesteisiin käytettävällä vedellä valmistetut liuokset tulee käyttää ensi tilassa ja 6 tunnin sisällä valmistamisesta. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia. Valkoista vaahtoa voi jäädä hiukan injektiopulloon - tämä on normaalia. Enbrel-valmistetta ei pidä käyttää, jos kaikki injektiopullossa oleva jauhe ei ole liuennut 10 minuutissa. Jos näin on, aloita alusta käyttäen uutta Enbrel injektiopulloa.

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen valmistuksesta ja käyttövalmiin Enbrel-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 3. helmikuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Enbrel 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 25 mg etanerseptiä.

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 50 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Enbrel yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

Enbrel-valmistetta voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaatilla.

Enbrel-valmisteen käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin antireumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Enbrel-valmisteen on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA–valohoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Enbrel-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Enbrel-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Enbrel-valmisteesta on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilas ei saa vastetta tänä aikana.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti, voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Enbrel-hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan, aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaiden Enbrel-annos määräytyy potilaan painon mukaan. Alle 62,5 kg painaville potilaille annos määritellään tarkasti milligrammoina kiloa kohti, ja antoon käytetään injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta tai injektiokuiva-ainetta liuosta varten (katso kutakin käyttöaihetta koskevat annostusohjeet seuraavassa). Kiinteäannoksista esitetyä ruiskua tai esitetyä kynää voidaan käyttää potilaille, jotka painavat 62,5 kg tai enemmän.

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25 -kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

Enbrel-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä tulee arvioida ennen Enbrel-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että Enbrel-valmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Enbrel-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. Enbrel-valmisteen anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan Enbrel-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektiolle altistava perussairaus kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Enbrel-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliinitesti ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinitestissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Enbrel-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Enbrel-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Enbrel-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehoitettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Enbrel-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten Enbrel-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektiolle, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Enbrel-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa Enbrel-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoito.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen Enbrel-hoidon aikana. Enbrel-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteen samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän Enbrel-valmisteen käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten Enbrel-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Enbrel-valmisteen käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, Enbrel-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Esitetyt ruiskun neulansuojus sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia), joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita, jos henkilö, joka käsittelee Enbrel-valmistetta tai jolle sitä annetaan, on tai saattaa olla allerginen lateksille.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten Enbrel-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa Enbrel-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista arttriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Enbrel-hoito tulee keskeyttää ja zoster-immunoglobuliinistohoittoa tulee harkita.

Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten Enbrel-valmisteella, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten Enbrel) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosyöpätapausten lisääntyneen Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti Enbrel-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektiosta Enbrel-valmistetta saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat Enbrel-valmistetta saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet Enbrel-valmistetta. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Enbrel-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiam, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä Enbrel-valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/hoitajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Enbrel-valmisteen käytön aikana verenkuvan muutoksia tai infektiota muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuv; jos verenkuvan muutokset varmistuvat, Enbrel-valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka Enbrel-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multipeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF- antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multipeliskleroosi potilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-arviota, mukaan lukien neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Enbrel-valmistetta potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus, tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Enbrel-valmisteen turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoidon turvallisuudesta ovat meneillään. Enbrel-valmisteen turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Enbrel-valmisteen käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Enbrel-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat Enbrel-valmisteen käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoittoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai lumelääkkeellä. Enbrel ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen Enbrel-valmistetta ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään Enbrel-valmistetta alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai Enbrel-valmistetta standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, Enbrel-valmistetta ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Enbrel-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on Enbrel-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Enbrel-valmisteella tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen Enbrel-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteella ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää Enbrel-valmistetta tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiatietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin Enbrel-valmistetta ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Enbrel-valmisteen ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisätua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös Enbrel-lääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää Enbrel-valmistetta tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäriin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa Enbrel-valmistetta glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiinin), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaattilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Enbrel-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille ($n = 370$) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille ($n = 164$) (korjattu vetosuhde 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleen syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille ($n = 425$) ja osa ei-biologisille lääkkeille ($n = 3497$). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhde [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleen syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Enbrel-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu Enbrel-valmisteella raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa

kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Enbrel-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettäville rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokitulle imeväiselle aiheutuva systeeminen altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokitulle imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä altistuksesta on vähän tietoja saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväiselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enbrel-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Enbrel-valmisteella on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Enbrel, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä Enbrel-valmisteella hoidetulla potilaalla 100:sta. Raporteihin on sisältynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko, iho- ja imusolmukesyöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisältynyt harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiasia. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sien-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleen-aktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)			Ei-melanootin ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinooma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagi-aktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/ anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto	Päänsärky			Multippeli-skleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
				ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Ruoansulatus-elimistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksa-entsyymiarvot*	Autoimmuuni-hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudokset		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyyss-vaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaiskeräs-tulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentäyhdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa Enbrel-valmisteella enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 Enbrel-valmisteella hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin Enbrel-valmisteella, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7416 Enbrel-valmistetta saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3 - 5 päivää. Suurin osa pistoskohdan reaktioista ei Enbrel-ryhmissä hoidettu ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektioita) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektioita havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säarihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai metotreksaatilla yksinään tai Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektioita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa Enbrel-valmisteella hoidettujen ja lumelääkettä saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektioita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektioita on raportoitu Enbrel-valmisteen käytön aikana; raportoituhiin patogeeneihin sisältyvät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä Enbrel-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Enbrel-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Enbrel-valmisteen käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infekcioita, mukaan lukien invasiivisia sieneni-, parasiitti- (kuten prototsooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat Enbrel-valmistetta. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektiota 100 potilasvuotta kohden. Enbrel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieneni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieneni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista

opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis pneumonia*, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä Enbrel-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % Enbrel-ryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae*-määrittelyssä (3 % Enbrel-ryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden Enbrel-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardioliipinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen Enbrel-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijä positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti Enbrel-valmisteella ja anakinralla, vakavia infektioita ilmaantui enemmän kuin pelkkää Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1000/\text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parani sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haittoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihoaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosisinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla havaitut haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin Enbrel-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtumaa potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Enbrel-valmisteen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa, tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, kahdesta aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Enbrel-valmisteiden tehoa arvioitiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi mutta enintään neljä antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistiin prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja 50 -vasteet olivat suuremmat Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: Enbrel 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: Enbrel 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p \leq 0,01$ Enbrel vs. lumelääke kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20 että ACR 50 -vasteiden osalta).

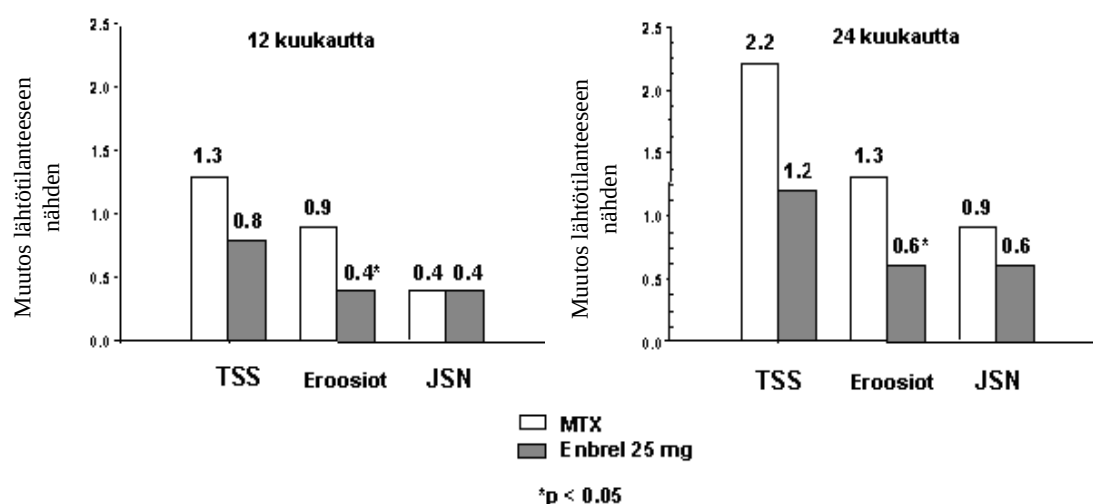
Noin 15 % Enbrel-valmistetta saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla, kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1-2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon aloittamisesta. Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Enbrel oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykkinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohtien tulokset paranivat Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan Enbrel-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu Enbrel-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat Enbrel-valmistetta tauotta.

Enbrel-valmisteen tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaattilla. Enbrel-valmistetta annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Enbrel-hoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista näissä arvoissa 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraon kaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Enbrel 10 mg annoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin Enbrel 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla Enbrel 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS:ssa ja JNS:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja Enbrel 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaattilla (7,5–20 mg viikottain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitetulla Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Nämä potilaat olivat sairastaneet aktiivista nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä vaste vähintään yhdelle antireumaattiselle lääkkeelle (DMARD), muulle kuin metotreksaattille, oli ollut heikompi kuin tyydyttävä.

Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 -vasteet sekä DAS että HAQ -arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

Kliininen teho, tulokset 12 kuukauden kohdalla: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

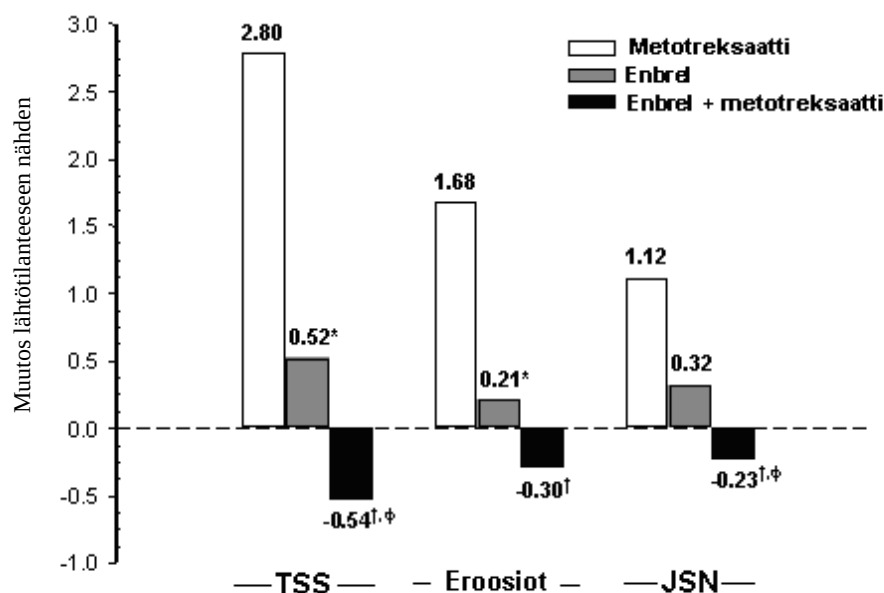
Seurattava vaste	Metotreksaatti (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksaatti (n = 231)
ACR vasteet^a			
ACR 20	58,8 %	65,6 %	74,5 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikon 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 % ^{†,φ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

Kliininen teho, tulokset 12 kuukauden kohdalla: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Seurattava vaste	Metotreksaatti (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksaatti (n = 231)
a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.			
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja			
c: Remissioksi määritelty DAS < 1,6			
Parittainen vertailu p-arvot: † = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel			

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähäisempää Enbrel-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden tulokset)



Parittainen vertailu p-arvot: * = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel vs. metotreksaatti, † = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin Enbrel-monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 24 kuukauden hoidon aikana, oli Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin Enbrel-valmistetta yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; p < 0,05) saaneilla potilailla. Ero pelkällä Enbrel-valmisteeella tai pelkällä metotreksaattilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä (p < 0,05). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia, 70 %:lla Enbrel-valmistetta yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Enbrel-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Teho- ja turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa Enbrel-hoitohaaroissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitohaaran välillä.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriittipotilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyä, psoriaasi mukana); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestäväseen jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
Psoriaasiartriitti-vaste	Prosenttia potilaista	
	Lumelääke n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, Enbrel vs. lumelääke

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. lumelääke

Enbrel-valmistetta saaneilla psoriaasiartriittipotilailla kliininen vaste oli ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Enbrel oli merkittävästi lumelääkettä parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla tarkasteltuna ($p < 0,001$), ja vasteet olivat samanlaiset sekä samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa että ilman sitä. Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena seuranta-ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksin avulla. Toimintakykyindeksin arvo oli

merkittävästi parantunut Enbrel-valmisteella hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla kaikkina ajankohtina suhteessa lumelääkeryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi Enbrel-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (73 % vs. 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Enbrel-valmisteen teho säilyi röntgenologisesti arvioituna potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Vuosittainen muutos (SE) lähtötilanteeseen verrattuna "Total Sharp Score" -lukuna		
Aika	Lumelääke	Etanersepti
	(n = 104)	(n = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standard error a: p = 0,0001		

Kaksoissokkovaiheen aikana Enbrel-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty säilyi pidemmän, yhteensä 2 vuotta kestäneen, altistumisen ajan.

Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi Enbrel-valmisteen tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastavat selkärankareuma-tyypistä tai arthritis mutilans-tyypistä psoriaattista artropatiaa.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty Enbrel-valmisteen annostelua 50 mg kerran viikossa. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä perustuvat selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatua tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelua lumelääkkeeseen. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin Enbrel-valmisteella. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan, yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan ja keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden anti-reumaattista, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70 -vasteissa käytettiin vastaavia kriteerejä: ASAS 50 -vasteessa vähintään 50 % parantuminen tai ASAS 70 -vasteessa vähintään 70 % parantuminen.

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumisia ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

Selkärankareumaa sairastavien potilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Lumelääke n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: p < 0.001, Enbrel vs. lumelääke		
b: p = 0.002, Enbrel vs. lumelääke		

Osalla Enbrel-valmistetta saaneilla selkärankareumapotilailla kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa) ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa verrattiin Enbrel 50 mg kerran viikossa annostelun (annettiin kahtena 25 mg:n ihonalaisena injektiona) ja Enbrel 25 mg kerran viikossa annostelun turvallisuutta ja tehoa. Tähän kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset Enbrel 50 mg kerran viikossa ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tutkimus 1

Enbrel-valmisteen tehoa potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa), arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky kahdelle tai useammalle tulehduskipuläkkeelle (NSAID).

Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista.

Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdusta lähtötilanteessa ja viikolla 12.

Lumelääkehoitoon verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa näistä potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste lumelääkekontrolloidussa nr-AxSpa-tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Lumelääke n = 106–109*	Enbrel n = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot Enbrel-valmistetta ja lumelääkettä verrattaessa.

Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (n = 95) ja 0,8 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (n = 105) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Enbrel-valmisteella kuin lumelääkkeellä suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D kokonaisindeksi ja SF-36 mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

Enbrel-valmistetta saaneiden nr-AxSpa- potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla) ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukaillun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraalseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Tutkimus 2

Enbrel-hoidon lopettamista ja jatkamista potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa) ja joiden vaste oli riittämätön (inaktiivinen tauti, joka oli määritelty sairauden aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavina ASDAS-CRP-pisteinä [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactive protein (CRP)] alle 1,3), arvioitiin avoimessa, faasin 4, kolmen jakson monikeskustutkimuksessa 24 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa oli mukana 209 aikuispotilasta, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ikä 18–49 vuotta). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit (mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä), joilla oli magneettikuvauslöydöksiä (magneettikuvauksessa aktiivinen tulehdus, joka viittaa voimakkaasti spondylartriittiin liittyvään sakroiliittiin) ja/tai positiivinen hsCRP (joksi määritelty herkän C-reaktiivisen proteiinin [hsCRP] pitoisuus > 3 mg/l) sekä aktiivisia oireita, joiksi määriteltiin seulontakäynnillä ASDAS CRP -pisteet vähintään 2,1. Nämä potilaat saivat ensimmäisessä jaksossa 24 viikon ajan avointa Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain sekä vakaata peruslääkitystä tulehduskipulääkkeillä optimaalisesti siedettynä tulehdusta hillitsevänä annostuksena. Potilailla piti olla myös riittämätön vaste kahteen tai useampaan tulehduskipulääkkeeseen tai he eivät sietäneet näitä. Viikon 24 aikapisteessä 119 (57 %) potilaalla oli inaktiivinen sairaus, joten he jatkoivat toiseen jaksoon, joka oli 40 viikkoa kestävä hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat lopettivat etanerseptin käytön. Perushoitona käytetty tulehduskipulääkitys kuitenkin jatkui. Tehon primaarimittari oli sairauden paheneminen (määriteltiin

sairauden aktiivisuutta laskon [ESR] perusteella kuvaavina ASDAS-ESR-pisteinä vähintään 2,1) Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana. Potilaat, joiden sairaus paheni, jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan (kolmas jakso).

Toisessa jaksossa niiden potilaiden osuus, joilla oli ≥ 1 sairauden paheneminen, lisääntyi 22 %:sta (25/112) viikon 4 aikapisteessä 67 %:iin (77/115) viikon 40 aikapisteessä. Sairaus paheni jossakin aikapisteessä Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana kaikkiaan 75 %:lla (86/115) potilaista.

Tutkimuksen 2 keskeinen toissijainen tavoite oli arvioida sairauden pahenemiseen kuluva aikaa Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen sekä lisäksi verrata sairauden pahenemiseen kuluva aikaa niihin tutkimuksen 1 potilaisiin nähden, jotka täyttivät tutkimuksen 2 hoidon lopettamista koskevaan vaiheeseen mukaan tulon edellytykset ja jatkoivat Enbrel-hoitoa.

Sairaudeen pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 16 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13–24 viikkoa). Alle 25 %:lla tutkimuksen 1 potilaista, joiden hoitoa ei lopetettu, sairaus paheni 40:tä viikkoa vastaavana ajanjaksona, kuten tutkimuksen 2 toisessa jaksossa. Sairaudeen pahenemiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi tutkittavilla, jotka lopettivat Enbrel-hoidon (tutkimus 2), verrattuna jatkuvaan etanerseptihoitoa saaneisiin tutkittaviin (tutkimus 1), $p < 0,0001$.

Niistä 87 potilaasta, jotka tulivat mukaan kolmanteen jaksoon ja jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan, 62 %:lla (54/87) tauti rauhoittui inaktiiviseksi, ja näistä 50 %:lla taudin rauhoittuminen tapahtui 5 viikon kuluessa (95 %:n luottamusväli: 4–8 viikkoa).

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Enbrel-valmistetta suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoitosta voitiin arvioida.

Suoria tehovertailututkimuksia Enbrel-valmisteen tehon ja muiden systeemihoitojen välillä ei ole tehty potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoitoille). Sen sijaan Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 % parannus lähtötason PASI-pisteisiin).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II -tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen, mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan Enbrel-valmistetta 25 mg ($n = 57$) tai lumelääkettä ($n = 55$) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue ja vaikeusaste-indeksi) – pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Enbrel-valmistetta annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai Enbrel-valmistetta yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun Enbrel-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoidoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat Enbrel-valmistetta joko 25 mg tai 50 mg

tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 Enbrel-valmisteella hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2, 3 ja 4

Vaste (%)	----- Tutkimus 2-----					----- Tutkimus 3-----			----- Tutkimus 4-----		
	Lumelä äke n = 166 vk 12	-----Enbrel-----				Lumelä äke n = 193 vk 12	-----Enbrel-----		Lumelä äke n = 46 vk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n =	n =	n =	n =		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90
		162	162	164	164		vk 12	vk 12		vk 12	vk 24 ^a
		vk 12	vk 24 ^a	vk 12	vk 24 ^a						
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0 –5.

Enbrel-valmistetta saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) lumelääkkeeseen verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös ajanjakso, jolloin potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI -indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion ($\text{PASI} \geq 150$ % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia hättävaihteluja ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat Enbrel-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Enbrel-valmistetta 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75-vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa Enbrel-valmistetta annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopivin annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Enbrel-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutraloivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, lisääntyi ajan myötä odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia. Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniili idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia (< 0,2 mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan Enbrel-hoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahenemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja ≥ 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %), kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77%) ($p = 0,007$).

Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta, taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä Enbrel-valmistetta saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatriisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät Enbrel-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Enbrel-monoterapian (n = 103), Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmän (n = 294) ja metotreksaatti-monoterapian (n = 197) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (n = 127) potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aristavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti Enbrel-valmistetta aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut Enbrel-hoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut Enbrel-valmisteen käytön (mutta pysyi seurannassa); 25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantajakson ajan. Enbrel-valmistetta aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja loppuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu Enbrel-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa Enbrel-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty Enbrel-valmisteen suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 -kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi Enbrel-haaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista sai suotuisan vasteen (esim. PASI 75).

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Enbrel 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkoutetun jakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu Enbrel-valmisteelle. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg Enbrel-valmisteen (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus Enbrel-valmisteesta oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg Enbrel-valmistetta ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6$ mikrog•h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin biologisesti samanarvoiseksi kahden samanaikaisesti annetun 25 mg:n injektion kanssa.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmokokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC 466 mikrog•h/ml, kun 50 mg Enbrel-valmistetta annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog•h/ml, kun 25 mg Enbrel-valmistetta annettiin kahdesti viikossa (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi Enbrel-valmisteen farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma- selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiailla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6 – 2,1 mikrog/ml viikoilla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enbrel-valmisteen toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. Enbrel katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa. Karsinogeenisyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia ei ole tehty Enbrel-valmisteella, koska sille kehittyi neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Enbrel ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. Enbrel ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Natriumkloridi
L-arginiinihydrokloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C.

Ei saa jäätyä.

Enbrel voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Enbrel on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Pidä esitötetyt ruiskut ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa

Kirkas lasinen ruisku (tyypin I lasia), jossa neula ruostumattomasta teräksestä, kuminen neulansuojus ja muovinen mäntä. Pakkauksessa on 4, 8, 12 tai 24 Enbrel-esitötettyä ruiskua sekä 4, 8, 12 tai 24 alkoholipyyhettä. Neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia) (ks. kohta 4.4). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa

Kirkas lasinen ruisku (tyypin I lasia), jossa neula ruostumattomasta teräksestä, kuminen neulansuojus ja muovinen mäntä. Pakkauksessa on 2, 4 tai 12 Enbrel-esitötettyä ruiskua sekä 2, 4 tai 12 alkoholipyyhettä. Neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia) (ks. kohta 4.4). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Enbrel kertakäyttöinen esitäytetty ruisku tulee olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä 15-30 minuuttia). Neulansuojasta ei saa poistaa esitäytetyn ruiskun lämmitessä huoneenlämpöiseksi. Liuoksen tulee olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, ja se voi sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

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

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 3. helmikuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 25 mg etanerseptiä.

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 50 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Enbrel yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

Enbrel-valmistetta voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaatilla.

Enbrel-valmisteen käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Enbrel-valmisteen on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA–valohoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Enbrel-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Enbrel-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Enbrel esitetytetyistä kynästä on olemassa 25 mg:n ja 50 mg:n vahvuus. Enbrel-valmisteen muista lääkemuo-doista on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilas ei saa vastetta tänä aikana.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti, voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Enbrel-hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan, aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaiden Enbrel-annos määräytyy potilaan painon mukaan. Alle 62,5 kg painaville potilaille annos määritellään tarkasti milligrammoina kiloa kohti, ja antoon käytetään injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten tai injektiokuiva-ainetta liuosta varten (katso kutakin käyttöaihetta koskevat annostusohjeet seuraavassa). Kiinteäannoksista esitetyä ruiskua tai esitetyä kynää voidaan käyttää potilaille, jotka painavat 62,5 kg tai enemmän.

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

Enbrel-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä tulee arvioida ennen Enbrel-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että Enbrel-valmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Enbrel-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. Enbrel-valmisteen anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan Enbrel-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektiolle altistava perussairaus kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Enbrel-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliinitesti ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinitestissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Enbrel-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Enbrel-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Enbrel-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehoitettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Enbrel-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten Enbrel-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Enbrel-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa Enbrel-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoito.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen Enbrel-hoidon aikana. Enbrel-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteen samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän Enbrel-valmisteen käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten Enbrel-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Enbrel-valmisteen käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, Enbrel-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Esitetytyn kynän neulansuojus sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia), joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita, jos henkilö, joka käsittelee Enbrel-valmistetta tai jolle sitä annetaan, on tai saattaa olla allerginen lateksille.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten Enbrel-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa Enbrel-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista arttriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Enbrel-hoito tulee keskeyttää ja zoster-immunoglobuliinistohoittoa tulee harkita.

Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten Enbrel-valmisteella, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten Enbrel) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosyöpätapausten lisääntyneen Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti Enbrel-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektiosta Enbrel-valmistetta saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat Enbrel-valmistetta saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet Enbrel-valmistetta. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Enbrel-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiasia, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä Enbrel-valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/hoitajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Enbrel-valmisteen käytön aikana verenkuvan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuvaa; jos verenkuvan muutokset varmistuvat, Enbrel-valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka Enbrel-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multipeliskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multipeliskleroosi potilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-arviota, mukaan lukien neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Enbrel-valmistetta potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus, tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Enbrel-valmisteen turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoidon turvallisuudesta ovat meneillään. Enbrel-valmisteen turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Enbrel-valmisteen käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Enbrel-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat Enbrel-valmisteen käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoittoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai lumelääkkeellä. Enbrel ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen Enbrel-valmistetta ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään Enbrel-valmistetta alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai Enbrel-valmistetta standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, Enbrel-valmistetta ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Enbrel-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on Enbrel-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityspotilasryhmät

Iäkkäät

Enbrel-valmisteella tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen Enbrel-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteella ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää Enbrel-valmistetta tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiatietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin Enbrel-valmistetta ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Enbrel-valmisteen ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisätua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös Enbrel-lääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää Enbrel-valmistetta tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäriin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa Enbrel-valmistetta glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiinin), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaattilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Enbrel-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille ($n = 370$) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille ($n = 164$) (korjattu vetosuhde 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleen syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille ($n = 425$) ja osa ei-biologisille lääkkeille ($n = 3497$). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhde [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleen syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Enbrel-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu Enbrel-valmisteella raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa

kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Enbrel-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettäville rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokitulle imeväiselle aiheutuva systeeminen altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokitulle imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä altistuksesta on vähän tietoja saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväiselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enbrel-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Enbrel-valmisteella on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Enbrel, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä Enbrel-valmisteella hoidetulla potilaalla 100:sta. Raporteihin on sisältynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko, iho- ja imusolmukesyöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisältynyt harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiasia. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sien-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanootin ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinoma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto	Päänsärky			Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Ruoansulatus-elinistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksa-entsyymiarvot*	Autoimmunihepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyys-vaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaiskerästulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentäyhdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa Enbrel-valmisteella enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 Enbrel-valmisteella hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin Enbrel-valmisteella, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanootista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7416 Enbrel-valmistetta saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3 - 5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei Enbrel-ryhmissä hoidettu ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektiota) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektiota havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säarihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai metotreksaatilla yksinään tai Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektiota esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa Enbrel-valmisteella hoidettujen ja lumelääkettä saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektiota olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektiota on raportoitu Enbrel-valmisteen käytön aikana; raportoituhiin patogeeneihin sisältyvät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä Enbrel-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Enbrel-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Enbrel-valmisteen käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektiota, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten prototsooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat Enbrel-valmistetta. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektiota 100 potilasvuotta kohden. Enbrel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmän raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa

tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis pneumonia*, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä Enbrel-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % Enbrel-ryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae*-määrityksessä (3 % Enbrel-ryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden Enbrel-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardioliipinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen Enbrel-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijä positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti Enbrel-valmisteella ja anakinralla, vakavia infektoita ilmaantui enemmän kuin pelkkää Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1000/\text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parani sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haittoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla havaitut haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin Enbrel-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtumaa potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiaasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Enbrel-valmistelle ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, kahdesta aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa arvioitiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi, mutta enintään neljä, antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistaan prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja 50 -vasteet olivat suuremmat Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: Enbrel 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: Enbrel 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p \leq 0,01$ Enbrel vs. lumelääke kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20 että ACR 50 -vasteiden osalta).

Noin 15 % Enbrel-valmistetta saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla, kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1-2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon

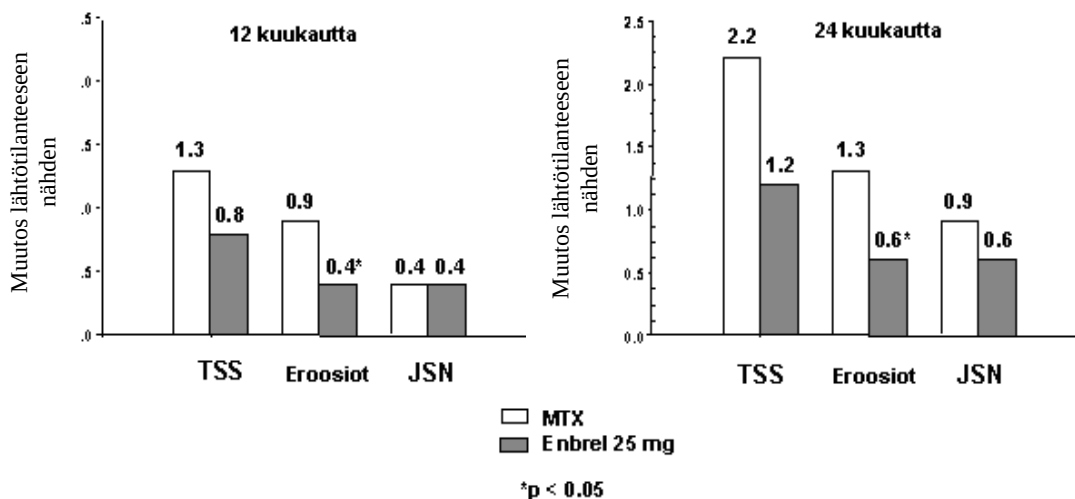
aloittamisesta. Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Enbrel oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykkinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohtien tulokset paranivat Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan Enbrel-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu Enbrel-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat Enbrel-valmistetta tauotta.

Enbrel-valmisteen tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaatilla. Enbrel-valmistetta annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Enbrel-hoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista näissä arvoissa 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraon kaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Enbrel 10 mg annoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin Enbrel 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla Enbrel 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS:ssa ja JNS:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja Enbrel 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaatilla (7,5–20 mg viikottain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitetulla Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Nämä potilaat olivat sairastaneet aktiivista nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä vaste vähintään yhdelle antireumaattiselle lääkkeelle (DMARD), muulle kuin metotreksaatille, oli ollut heikompi kuin tyydyttävä.

Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- että HAQ-arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

Kliininen teho, tulokset 12 kuukauden kohdalla: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Seurattava vaste	Metotreksaatti (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksaatti (n = 231)
ACR vasteet^a			
ACR 20	58,8 %	65,6 %	74,5 % ^{†,ϕ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,ϕ}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,ϕ}
DAS			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikon 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 % ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

b: DAS-arvot ovat keskiarvoja

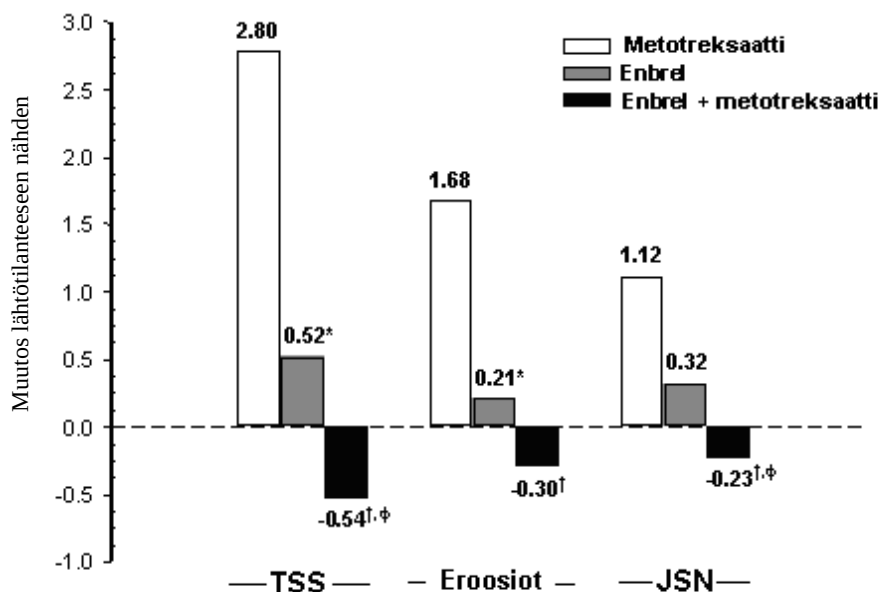
c: Remissio määritelty DAS < 1,6

Parittainen vertailu p-arvot: † = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ϕ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähäisempää Enbrel-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden

tulokset)



Parittainen vertailu p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel vs. metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja $\phi = p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin Enbrel-monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 24 kuukauden hoidon aikana, oli Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin Enbrel-valmistetta yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; $p < 0,05$) saaneilla potilailla. Ero pelkällä Enbrel-valmisteella tai pelkällä metotreksaattilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia, 70 %:lla Enbrel-valmistetta yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Enbrel-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Teho- ja turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa Enbrel-hoitoharoissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitohaaran välillä. Yhden 50 mg/ml etanersepti-injektion todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa samanaikaisesti kaksi 25 mg/ml injeksiota.

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriittipotilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, psoriaasi mukana); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu

tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestävään jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
Psoriaasiartriittivaste	Prosenttia potilaista	
	Lumelääke n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, Enbrel vs. lumelääke

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. lumelääke

Enbrel-valmistetta saaneilla psoriaasiartriittipotilailla kliininen vaste oli ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Enbrel oli merkittävästi lumelääkettä parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla tarkasteltuna ($p < 0,001$), ja vasteet olivat samanlaiset sekä samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa että ilman sitä.

Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena seuranta-ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksin avulla. Toimintakykyindeksin arvo oli merkittävästi parantunut Enbrel-valmisteella hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla kaikkina ajankohtina suhteessa lumelääkeryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi Enbrel-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (73 % vs. 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Enbrel-valmisteen teho säilyi röntgenologisesti arvioituna potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Vuosittainen muutos (SE) lähtötilanteeseen verrattuna ”Total Sharp Score” -lukuna		
Aika	Lumelääke	Etanersepti
	(n = 104)	(n = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a
SE = standard error		
a: p = 0,0001		

Kaksoissokkovaiheen aikana Enbrel-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty säilyi pidemmän, yhteensä 2 vuotta kestäneen, altistumisen ajan.

Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi Enbrel-valmisteen tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastavat selkärankareuma-tyyppistä tai arthritis mutilans-tyyppistä psoriaattista artropatiaa.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty Enbrel-valmisteen annostelua 50 mg kerran viikossa. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä perustuvat selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuaan tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelua lumelääkkeeseen. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin Enbrel-valmisteella. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan, yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan ja keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden anti-reumaattista, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70 -vasteissa käytettiin vastaavia kriteerejä: ASAS 50 -vasteessa vähintään 50 % parantuminen tai ASAS 70 -vasteessa vähintään 70 % parantuminen.

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumisia ASAS 20, ASAS 50 ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

Selkärankareumaa sairastavien potilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Lumelääke n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: p < 0,001, Enbrel vs. lumelääke		
b: p = 0,002, Enbrel vs. lumelääke		

Osalla Enbrel-valmistetta saaneilla selkärankareumapotilailla kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa) ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa verrattiin Enbrel 50 mg kerran viikossa annostelun (annettiin kahtena 25 mg:n ihonalaisena injektiona) ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelun turvallisuutta ja tehoa. Tähän kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset Enbrel 50 mg kerran viikossa ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tutkimus 1

Enbrel-valmisteen tehoa potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa), arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky kahdelle tai useammalle tulehduskipuläkkeelle (NSAID).

Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista.

Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdusta lähtötilanteessa ja viikolla 12.

Lumelääkehoitoon verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40-, ASAS 20- ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa näistä potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste lumelääkekontrolloidussa nr-AxSpa-tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Lumelääke n = 106–109*	Enbrel n = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot Enbrel-valmistetta ja lumelääkettä verrattaessa.

Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (n = 95) ja 0,8 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (n = 105) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 (n = 153) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 (n = 154).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Enbrel-valmisteella kuin lumelääkkeellä suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D -kokonaisindeksi ja SF-36-mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

Enbrel-valmistetta saaneiden nr-AxSpa-potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla) ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukaillun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Tutkimus 2

Enbrel-hoidon lopettamista ja jatkamista potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa) ja joiden vaste oli riittämätön (inaktiivinen tauti, joka oli määritelty sairauden aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavina ASDAS-CRP-pisteinä [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactive protein (CRP)] alle 1,3), arvioitiin avoimessa, faasin 4, kolmen jakson monikeskustutkimuksessa 24 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa oli mukana 209 aikuispotilasta, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ikä 18–49 vuotta). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit (mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä), joilla oli magneettikuvauslöydöksiä (magneettikuvauksessa aktiivinen tulehdus, joka viittaa voimakkaasti spondylartriittiin liittyvään sakroiliittiin) ja/tai positiivinen hsCRP (joksi määritelty herkän C-reaktiivisen proteiinin [hsCRP] pitoisuus > 3 mg/l) sekä aktiivisia oireita, joiksi määriteltiin seulontakäynnillä ASDAS CRP -pisteet vähintään 2,1. Nämä potilaat saivat ensimmäisessä jaksossa 24 viikon ajan avointa Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain sekä vakaata peruslääkitystä tulehduskipulääkkeillä optimaalisesti siedettynä tulehdusta hillitsevästä annostuksesta. Potilailla piti olla myös riittämätön vaste kahteen tai useampaan tulehduskipulääkkeeseen tai he eivät sietäneet näitä. Viikon 24 aikapisteessä 119 (57 %) potilaalla oli inaktiivinen sairaus, joten he jatkoivat toiseen jaksoon, joka oli 40 viikkoa kestävä hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat lopettivat etanerseptin käytön. Perushoitona käytetty tulehduskipulääkitys kuitenkin jatkui. Tehon primaarimittari oli sairauden paheneminen (määriteltiin

sairauden aktiivisuutta laskon [ESR] perusteella kuvaavina ASDAS-ESR-pisteinä vähintään 2,1) Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana. Potilaat, joiden sairaus paheni, jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan (kolmas jakso).

Toisessa jaksossa niiden potilaiden osuus, joilla oli ≥ 1 sairauden paheneminen, lisääntyi 22 %:sta (25/112) viikon 4 aikapisteessä 67 %:iin (77/115) viikon 40 aikapisteessä. Sairaus paheni jossakin aikapisteessä Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana kaikkiaan 75 %:lla (86/115) potilaista.

Tutkimuksen 2 keskeinen toissijainen tavoite oli arvioida sairauden pahenemiseen kuluvaa aikaa Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen sekä lisäksi verrata sairauden pahenemiseen kuluvaa aikaa niihin tutkimuksen 1 potilaisiin nähden, jotka täyttivät tutkimuksen 2 hoidon lopettamista koskevaan vaiheeseen mukaan tulon edellytykset ja jatkoivat Enbrel-hoitoa.

Sairaudeen pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 16 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13–24 viikkoa). Alle 25 %:lla tutkimuksen 1 potilaista, joiden hoitoa ei lopetettu, sairaus paheni 40:tä viikkoa vastaavana ajanjaksona, kuten tutkimuksen 2 toisessa jaksossa. Sairaudeen pahenemiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi tutkittavilla, jotka lopettivat Enbrel-hoidon (tutkimus 2), verrattuna jatkuvaan etanerseptihoitoa saaneisiin tutkittaviin (tutkimus 1), $p < 0,0001$.

Niistä 87 potilaasta, jotka tulivat mukaan kolmanteen jaksoon ja jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan, 62 %:lla (54/87) tauti rauhoittui inaktiiviseksi, ja näistä 50 %:lla taudin rauhoittuminen tapahtui 5 viikon kuluessa (95 %:n luottamusväli: 4–8 viikkoa).

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Enbrel-valmistetta suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoitosta voitiin arvioida.

Suoria tehovertailututkimuksia Enbrel-valmisteen tehon ja muiden systeemihoitojen välillä ei ole tehty potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoitoille). Sen sijaan Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 % parannus lähtötason PASI-pisteisiin).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II-tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen, mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan Enbrel-valmistetta 25 mg ($n = 57$) tai lumelääkettä ($n = 55$) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue ja vaikeusaste-indeksi) -pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Enbrel-valmistetta annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai Enbrel-valmistetta yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun Enbrel-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoidoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat Enbrel-valmistetta joko 25 mg tai 50 mg

tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 Enbrel-valmisteella hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2, 3 ja 4

Vaste (%)	----- Tutkimus 2-----				----- Tutkimus 3-----			----- Tutkimus 4-----			
	Lumelä äke n = 166 vk 12	-----Enbrel-----				Lumelä äke n = 193 vk 12	-----Enbrel-----		Lumelä äke n = 46 vk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n = 162 vk 12	n = 162 24 ^a	n = 164 vk 12	n = 164 24 ^a		n = 196 vk 12	n = 196 vk 12		n = 96 vk 12	n = 90 vk 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

Enbrel-valmistetta saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) lumelääkkeeseen verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös ajanjakso, jolloin potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion ($\text{PASI} \geq 150$ % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia hättävaihteluja ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat Enbrel-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Enbrel-valmistetta 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 -vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa Enbrel-valmistetta annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopivin annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Enbrel-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutraloivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, lisääntyi ajan myötä odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniilia idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan Enbrel-hoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahenemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja ≥ 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %) kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$). Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä Enbrel-valmistetta saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatriasta potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät Enbrel-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Enbrel-monoterapian (n = 103), Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmän (n = 294) ja metotreksaatti-monoterapian (n = 197) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (n = 127) potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aritavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti Enbrel-valmistetta aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut Enbrel-hoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut Enbrel-valmisteen käytön (mutta pysyi seurannassa); 25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantaajakson ajan. Enbrel-valmistetta aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja lopuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu Enbrel-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa Enbrel-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty Enbrel-valmisteen suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 -kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi Enbrel-haaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista sai suotuisan vasteen (esim. PASI 75).

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Enbrel 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkoutetun jakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu Enbrel-valmisteelle. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg Enbrel-valmisteen (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus Enbrel-valmisteesta oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut.

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg Enbrel-valmistetta ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6$ mikrog•h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin biologisesti samanarvoiseksi kahden samanaikaisesti annetun 25 mg:n injektion kanssa.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmokokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC 466 mikrog•h/ml, kun 50 mg Enbrel-valmistetta annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog•h/ml, kun 25 mg Enbrel-valmistetta annettiin kahdesti viikossa. (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi, Enbrel-valmisteeseen farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma-, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Iäkkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiailla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikoilla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enbrel-valmisteeseen toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. Enbrel katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa.

Karsinogeenisyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia tutkimuksia ei ole tehty Enbrel-valmisteella, koska sille kehittyy neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Enbrel ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. Enbrel ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeutiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi
Natriumkloridi
L-arginiinihydrokloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C.
Ei saa jäätyä.

Enbrel voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Enbrel on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Pidä esitetyt kynät ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

25 mg:n injektioneste, liuos, esitetyt kynä

Esitetyt kynä sisältää Enbrel 25 mg esitetytyn ruiskun. Kynässä oleva ruisku on valmistettu kirkkaasta tyyppin I lasista, jossa on 27 gaugen ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kuminen neulansuojus ja muovinen mäntä. Esitetytyn kynän neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia). Katso kohta 4.4.

Pakkauksessa on 4, 8 tai 24 Enbrel-esitetytyn kynää sekä 4, 8 tai 24 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

50 mg:n injektioneste, liuos, esitetyt kynä

Esitetyt kynä sisältää Enbrel 50 mg esitetytyn ruiskun. Kynässä oleva ruisku on valmistettu kirkkaasta tyyppin I lasista, jossa on 27 gaugen ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula, kuminen

neulansuojus ja muovinen mäntä. Esitäytetyn kynän neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia). Katso kohta 4.4.

Pakkauksessa on 2, 4 tai 12 Enbrel-esitäytettyä kynää sekä 2, 4 tai 12 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Enbrel kertakäyttöinen esitäytetty kynä tulee olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä 15–30 minuuttia). Neulansuojusta ei saa poistaa esitäytetyn kynän lämmitessä huoneenlämpöiseksi. Tarkastusikkunasta katsoen liuoksen tulee olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, ja se voi sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta (ks. kohta 7. ”Käyttöohjeet”).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/99/126/023

EU/1/99/126/024

EU/1/99/126/025

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/99/126/019

EU/1/99/126/020

EU/1/99/126/021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 3. helmikuuta 2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enbrel 10 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten lasten lääkkeeksi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 10 mg etanerseptiä. Käyttövalmis liuos sisältää 10 mg/ml etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoinen. Liuotin on kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Enbrel-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata juveniilin idiopaattisen artriitin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Enbrel-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Annostus

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

10 mg:n vahvuus on tarkoitettu lapsille, joiden annos on 10 mg tai vähemmän. Jokaisesta Enbrel 10 mg:n injektiopullosta tulee ottaa annos vain yhdellä kerralla yhdelle potilaalle ja loput tulee hävittää.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3-4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2-3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2-3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona. Enbrel kuiva-aine liuotetaan 1 ml:aan liuotinta ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen valmistuksesta ja käyttövalmiin Enbrel-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”. Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Sepsis tai sepsisriski.

Enbrel-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä tulee arvioida ennen Enbrel-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että Enbrel-valmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästyymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Enbrel-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. Enbrel-valmisteen anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan Enbrel-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektiolle altistava perussairaus kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Enbrel-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliinitesti ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinitestissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Enbrel-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Enbrel-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Enbrel-hoidon hyöty–riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehoitettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Enbrel-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten Enbrel-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Enbrel-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa Enbrel-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoito.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen Enbrel-hoidon aikana. Enbrel-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteen samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän Enbrel-valmisteen käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten Enbrel-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Enbrel-valmisteen käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, Enbrel-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Liuottimen sisältävän ruiskun kärjessä oleva kuminen suojakorkki (suljin) sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia), joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita, jos henkilö, joka käsittelee Enbrel-valmistetta tai jolle sitä annetaan, on tai saattaa olla allerginen lateksille.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoido, kuten Enbrel-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa Enbrel-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Enbrel-hoito tulee keskeyttää ja zoster-immunoglobuliiniestohoitoa tulee harkita.

Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista, ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle,

jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten Enbrel-valmisteella, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosityövät

melanoomaa ja ei-melanoottista ihosityöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten Enbrel) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaista ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosityöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosityöpätapausten lisääntyneen Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti Enbrel-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista Enbrel-valmistetta saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteon viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat Enbrel-valmistetta saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet Enbrel-valmistetta. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Enbrel-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiam, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä Enbrel-valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvaan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/hoitajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Enbrel-valmisteen käytön aikana verenkuvaan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuva; jos verenkuvaan muutokset varmistuvat, Enbrel-valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka Enbrel-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multippleiskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF-antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multippleiskleroosi potilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-arviota, mukaan lukien neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Enbrel-valmistetta potilaille, joilla on

jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus, tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoidossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Enbrel-valmisteen turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoiton turvallisuudesta ovat meneillään. Enbrel-valmisteen turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Enbrel-valmisteen käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Enbrel-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat Enbrel-valmisteen käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai lumelääkkeellä. Enbrel ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen Enbrel-valmistetta ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkäriin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään Enbrel-valmistetta alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai Enbrel-valmistetta standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, Enbrel-valmistetta ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Enbrel-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on Enbrel-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Enbrel-valmisteella tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen Enbrel-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet yllä).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteella ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää Enbrel-valmistetta tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiatietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin Enbrel-valmistetta ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Enbrel-valmisteen ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös Enbrel-lääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää Enbrel-valmistetta tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäriin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa Enbrel-valmistetta glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiinin), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaattilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Enbrel-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille ($n = 370$) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille ($n = 164$) (korjattu vetosuhde 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleenä syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille ($n = 425$) ja osa ei-biologisille lääkille ($n = 3497$). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhde [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleenä syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Enbrel-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu Enbrel-valmisteella raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Enbrel-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettävälle rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokitulle imeväiselle aiheutuva systeeminenä altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokitulle imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä altistuksesta on vähän tietoja saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväiselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enbrel-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla (ks. alla, Haittavaikutukset aikuisilla). Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haittoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haittavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihoaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla havaitut haittavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin Enbrel-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haittavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haittavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9%, 1,0 tapahtumaa potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Aikuiset

Haittavaikutukset aikuisilla

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Enbrel-valmisteella on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Enbrel, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä Enbrel-valmisteella hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisällytynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä uhkaavia infektioita ja sepsistä. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko, iho- ja imusolmukesyöpää (lymfomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisällytetty harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\,000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sien-, prototsoo-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleen-aktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanootin ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinoma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)†
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovastaa-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
Hermosto	Päänsärky			Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
				Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Ruoansulatus-elimistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksa-entsyymiarvot*	Autoimmuunihepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyysovaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaiskerästulehdus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla

† katso lisätietoja kohdan 4.8 alussa olevan alaotsikon alta; ”Haittavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentäyhdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa Enbrel-valmisteella enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 Enbrel-valmisteella hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkoutetutkimuksissa, joissa 2711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin Enbrel-valmisteella, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7416 Enbrel-valmistetta saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rint- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3 - 5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei Enbrel-ryhmissä hoidettu ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektioita) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektioita havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti), gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säärihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai metotreksaatilla yksinään tai Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektioita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa Enbrel-valmisteella hoidettujen ja lumelääkettä saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektioita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektioita on raportoitu Enbrel-valmisteen käytön aikana; raportoituuihin patogeeneihin sisältyivät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä Enbrel-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Enbrel-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Enbrel-valmisteen käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten prototsooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat Enbrel-valmistetta. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektiota 100 potilasvuotta kohden. Enbrel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis* ja *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmin raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis* pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä Enbrel-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyysissä (15 % Enbrel-ryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae*-määrittelyssä (3 % Enbrel-ryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden Enbrel-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardiolipiinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen Enbrel-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijä positiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskeissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti Enbrel-valmisteella ja anakinralla, vakavia infektioita ilmaantui enemmän kuin pelkkää Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1000/\text{mm}^3$). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parani sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haittatapahtuman "kohonneet maksaentsyymiarvot" esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman "kohonneet maksaentsyymiarvot" esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman "autoimmuunihepatiitti" esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haittatapahtuman "autoimmuunihepatiitti" esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Ks. Turvallisuusprofiilin yhteenveto, yllä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Enbrel-valmistelle ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät. ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikuludoksessa. Läiskäpsoriaasissa tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75)

tuumorenektositekiäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta, yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, ja neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyyppistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniili idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan Enbrel-hoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja ≥ 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %), kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$). Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta, taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä Enbrel-valmistetta saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemännen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatriisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät Enbrel-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Enbrel-monoterapian (n = 103), Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmän (n = 294) ja metotreksaatti-monoterapian (n = 197) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa (n = 127) potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista toissijaisten päätemuuttujien, kuten aritavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti Enbrel-valmistetta aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut Enbrel-hoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut Enbrel-valmisteen käytön (mutta pysyi seurannassa); 25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantajakson ajan. Enbrel-valmistetta aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja lopuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu Enbrel-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa Enbrel-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty Enbrel-valmisteen suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 -kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi Enbrel-haaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista sai suotuisan vasteen (esim. PASI 75).

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Enbrel 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkojakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu Enbrel-valmisteelle. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg Enbrel-valmisteen (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus Enbrel-valmisteesta oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa arvioitiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi, mutta enintään neljä, antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistaan prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja 50 -vasteet olivat suuremmat Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: Enbrel 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: Enbrel 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p \leq 0,01$ Enbrel vs. lumelääke kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20 että ACR 50-vasteiden osalta).

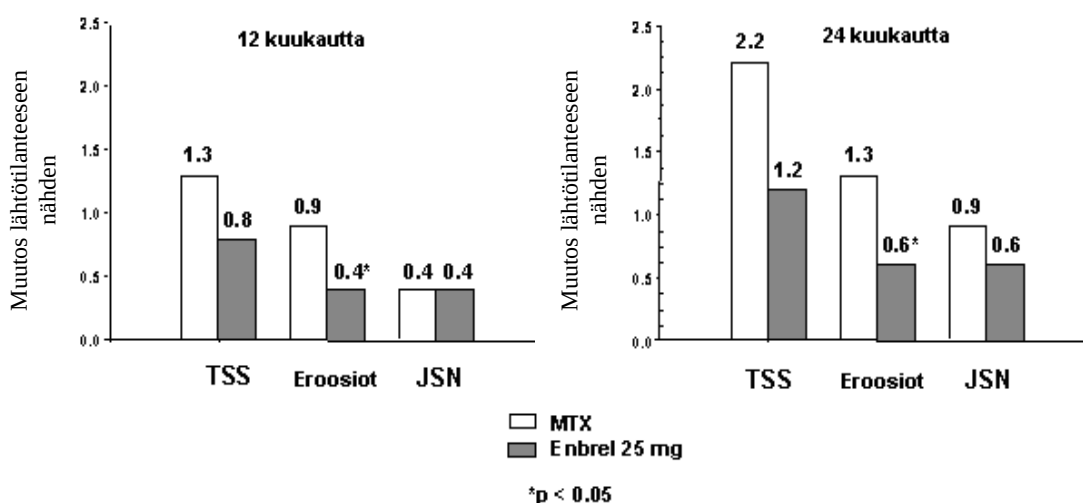
Noin 15 % Enbrel-valmistetta saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1-2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon aloittamisesta. Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Enbrel oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden, perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykkinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohdrien tulokset paranivat Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan Enbrel-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu Enbrel-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat Enbrel-valmistetta tauotta.

Enbrel-valmisteen tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaattilla. Enbrel-valmistetta annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan, ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Enbrel-hoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista näissä arvoissa 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraon kaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Enbrel 10 mg annoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin Enbrel 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla Enbrel 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS:ssa ja JSN:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja Enbrel 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaattilla (7,5–20 mg viikottain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitetulla Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Nämä potilaat olivat sairastaneet aktiivista nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä vaste vähintään yhdelle antireumaattiselle lääkkeelle (DMARD), muulle kuin metotreksaattille, oli ollut heikompi kuin tyydyttävä.

Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- että HAQ-arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä

saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

Kliininen teho, tulokset 12 kuukauden kohdalla: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Seurattava vaste	Metotreksaatti (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksaatti (n = 231)
ACR vasteet^a			
ACR 20	58,8 %	65,6 %	74,5 % ^{†,φ}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
ACR 70	16,7%	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikon 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 % ^{†,φ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.

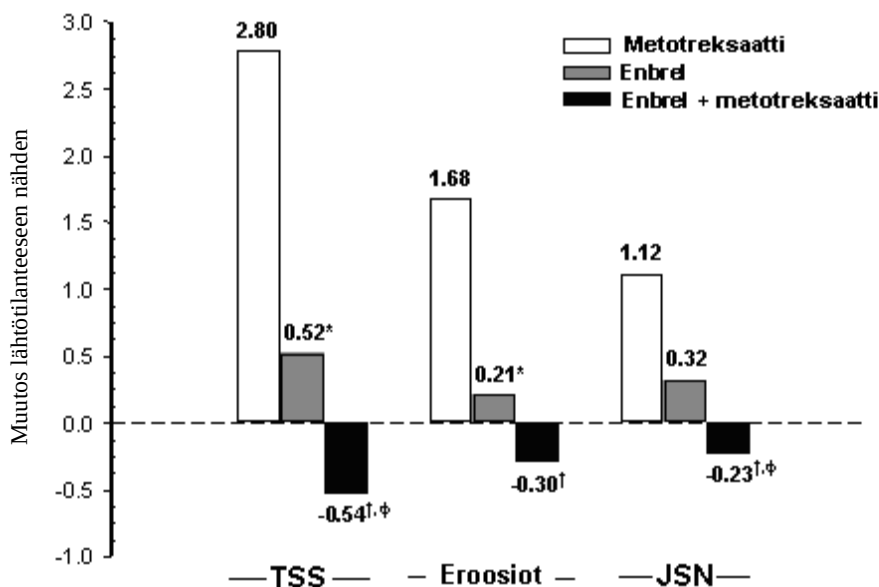
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja

c: Remissioksi määritelty DAS < 1,6

Parittainen vertailu p-arvot: [†] = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ^φ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla oli merkitsevästi vähäisempää Enbrel-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden tulokset)



Parittainen vertailu p-arvot: * = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel vs. metotreksaatti, † = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja φ = $p < 0,05$ vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmiste tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin Enbrel- monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 24 kuukauden hoidon aikana, oli Enbrel-valmiste ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin Enbrel-valmistetta yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; $p < 0,05$) saaneilla potilailla. Ero pelkällä Enbrel-valmisteella tai pelkällä metotreksaattilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia, 70 %:lla Enbrel-valmistetta yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Enbrel-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Teho- ja turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa Enbrel-hoitoaaroissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimutulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitoaaran välillä.

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Enbrel-valmistetta suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemihoidoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoidosta voitiin arvioida.

Suoria tehovertailututkimuksia Enbrel-valmisteen tehon ja muiden systeemihoitojen välillä ei ole tehty potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoitoille). Sen sijaan Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 % parannus lähtötason PASI-pisteisiin).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II –tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen, mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan Enbrel-valmistetta 25 mg (n = 57) tai lumelääkettä (n = 55) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue ja vaikeusaste-indeksi) -pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Enbrel-valmistetta annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai Enbrel-valmistetta yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun Enbrel-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoidoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat Enbrel-valmistetta joko 25 mg tai 50 mg tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1, Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 Enbrel-valmisteella hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2, 3 ja 4

Vaste (%)	----- Tutkimus 2-----					----- Tutkimus 3-----			----- Tutkimus 4-----		
	Lumelä äke n = 166 vk 12	-----Enbrel-----				Lumelä äke n = 193 vk 12	-----Enbrel-----		Lumelä äke n = 46 vk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n =	n =	n =	n =		n = 196	n = 196		n = 96	n = 90
		162 vk 12	162 vk 24 ^a	164 vk 12	164 vk 24 ^a		vk 12	vk 12		vk 12	vk 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13

viikkoon 24.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

Enbrel-valmistetta saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) lumelääkkeeseen verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös ajanjakso, jolloin potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI -indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion ($\text{PASI} \geq 150\%$ lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia hättävaiikutuksia ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat Enbrel-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Enbrel-valmistetta 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75-vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75 -vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4, Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa Enbrel-valmistetta annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopivin annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Enbrel-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutraloivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai hättävaiikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, lisääntyi ajan myötä odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaaristajuveniilia idiopaattistaartriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaassa tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikoilla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

Aikuiset

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg Enbrel-valmistetta ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6$ mikrog•h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin biologisesti samanarvoiseksi kahden samanaikaisesti annetun 25 mg:n injektion kanssa.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmokokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC 466 mikrog•h/ml, kun 50 mg Enbrel-valmistetta annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog•h/ml, kun 25 mg Enbrel-valmistetta annettiin kahdesti viikossa (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi, Enbrel-valmisteen farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma, selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enbrel-valmisteen toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. Enbrel katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa. Karsinogeenisyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia tutkimuksia ei ole tehty Enbrel-valmisteella, koska sille kehittyi neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Enbrel ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. Enbrel ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille oli annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeuttiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Mannitoli (E421)
Sakkaroosi
Trometamoli

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on käytettävä välittömästi mikrobiologisista syistä. Käyttövalmiin tuotteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 6 tuntia alle 25 °C lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C.
Ei saa jäätyä.

Enbrel voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Enbrel on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasinen injektiopullo (2 ml, tyyppin I lasia), jossa kumitulppa, alumiinikapseli ja muovinen repäisykorkki. Enbrel toimitetaan varustettuna esitäytetyillä ruiskuilla, joissa on injektionesteisiin käytettävää vettä. Ruiskut ovat tyyppin I lasia.

Ruiskun suojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia) (ks. kohta 4.4). Pakkauksessa on 4 Enbrel-injektiopulloa sekä 4 esitäytettyä liuotinruiskua, 4 neulaa, 4 injektiopullon liitinosaa (adapters) ja 8 alkoholipyyhettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Enbrel valmistetaan käyttöä varten lisäämällä 1 ml injektionesteisiin käytettävää vettä ennen lääkkeen antoa. Enbrel annetaan ihonalaisena injektiona. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, vaaleankeltaista tai vaaleanruskeaa, eikä siinä saa olla paakkuja, hiutaleita eikä hiukkasia. Valkoista vaahtoa voi jäädä hiukan injektiopulloon - tämä on normaalia. Enbrel-valmistetta ei pidä käyttää, jos kaikki injektiopullossa oleva jauhe ei ole liuennut 10 minuutissa. Jos näin on, aloita alusta käyttäen uutta Enbrel injektiopulloa.

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-valmisteen valmistuksesta ja käyttövalmiin Enbrel-liuoksen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta kohdasta 7. ”Käyttöohjeet”.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/126/022

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 3. helmikuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

Jokainen säiliö, jota käytetään annostelulaitteessa, sisältää 25 mg etanerseptiä.

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

Jokainen säiliö, jota käytetään annostelulaitteessa, sisältää 50 mg etanerseptiä.

Etanersepti on ihmisen tuumorinekroositekijän reseptorin p75 Fc-fuusioproteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjojen (CHO) nisäkäsekspressiojärjestelmässä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Liuos on kirkas ja väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nivelreuma

Enbrel yhdistettynä metotreksaatin kanssa on tarkoitettu keskivaikean ja vaikean, aktiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste anti-reumaattisiin lääkkeisiin, mukaan lukien metotreksaatti (ellei vasta-aiheinen), on ollut riittämätön.

Enbrel-valmistetta voidaan antaa monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joille metotreksaatin jatkuva käyttö ei muutoin sovellu.

Vaikean, aktiivisen ja progressiivisen nivelreuman hoitoon aikuisilla, joita ei aiemmin ole hoidettu metotreksaatilla.

Enbrel-valmisteen käytön yksinään tai yhdistettynä metotreksaatin kanssa on röntgenologisesti osoitettu hidastavan nivelvaurioiden kehittymistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Polyartriitin (reumatekijä positiivinen tai negatiivinen) ja laajenevan oligoartriitin hoito vähintään 2-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Psoriaasiartriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste metotreksaatille on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet metotreksaattia.

Entesiittiin liittyvän artriitin hoito vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla vaste konventionaaliselle hoidolle on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet sitä.

Psoriaasiartriitti

Aktiivisen ja progressiivisen psoriaasiartriitin hoitoon aikuisilla silloin, kun vaste aiempiin anti-reumaattisiin lääkkeisiin on ollut riittämätön. Enbrel-valmisteen on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä psoriaasiartriittia sairastavilla potilailla sekä röntgenkuvauksilla mitattuna rajoittavan perifeerisen nivelvaurion etenemistä potilailla, joilla on taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Aksiaalinen spondylartriitti

Selkärankareuma (AS)

Vaikean aktiivisen ankyloivan spondyliitin (selkärankareuman) hoitoon aikuisilla, joilla vaste tavanomaiseen hoitoon on ollut riittämätön.

Aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Vaikean aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta, mutta selvät merkit tulehduksesta magneettikuvissa ja/tai kohonnut CRP) hoitoon aikuisilla, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tulehduskipulääkkeille (NSAID).

Läiskäpsoriaasi

Keskivaikean ja vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisilla, kun muille systeemisille hoidoille, mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai psoraleeni ja UVA-valohoidolle (PUVA), ei ole saatu hoitovastetta tai nämä hoidot ovat vasta-aiheisia tai potilas ei ole niitä sietänyt. (Katso kohta 5.1).

Läiskäpsoriaasi lapsilla

Kroonisen vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon lapsilla ja nuorilla (6-vuotiaasta ylöspäin), joilla hoitovaste on ollut riittämätön tai jotka eivät ole sietäneet muita systeemisiä hoitoja tai valohoitoja.

4.2 Annostus ja antotapa

Enbrel-hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata nivelreuman, juveniilin idiopaattisen artriitin, psoriaasiartriitin, selkärankareuman, aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta), läiskäpsoriaasin tai lapsilla esiintyvän läiskäpsoriaasin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin valvonnassa. Enbrel-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Enbrel injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen -valmisteesta on olemassa 25 mg:n ja 50 mg:n vahvuus. Enbrel-valmisteen muista lääkemuo-doista on olemassa vahvuudet 10 mg, 25 mg ja 50 mg.

Annostus

Nivelreuma

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Vaihtoehtoisesti 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas (katso kohta 5.1).

Psoriaasiartriitti, selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta)

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Kaikissa edellä mainituissa käyttöaiheissa saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon hoidon aikana. Hoidon jatkamista on harkittava huolellisesti, jos potilas ei saa vastetta tänä aikana.

Läiskäpsoriaasi

Suositusannos on 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Vaihtoehtoisesti, voidaan käyttää 50 mg kahdesti viikossa 12 viikkoon asti ja tarvittaessa tämän jälkeen jatkaa annostuksella 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa. Enbrel-hoitoa tulee jatkaa, kunnes remissio saavutetaan, aina 24 viikkoon asti. Yli 24 viikkoa kestävä hoito saattaa olla tarpeen joillekin aikuisille (ks. kohta 5.1). Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua. Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee samaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Annostus ja antotapa ovat samat kuin 18–64-vuotiailla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaiden Enbrel-annos määräytyy potilaan painon mukaan. Alle 62,5 kg painaville potilaille annos määritellään tarkasti milligrammoina kiloa kohti, ja antoon käytetään injektiokuiva-ainetta ja liuotinta liuosta varten tai injektiokuiva-ainetta liuosta varten (katso kutakin käyttöaihetta koskevat annostusohjeet seuraavassa). Kiinteäannoksista esitetyt ruiskua, esitetyt kynää tai säiliötä, jota käytetään annostelulaitteessa, voidaan käyttää potilaille, jotka painavat 62,5 kg tai enemmän.

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Juveniili idiopaattinen artriitti

Suositusannos on 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos) kahdesti viikossa ihonalaisesti 3–4 päivän välein tai 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla ei ilmene vastetta 4 kuukauden kuluttua.

10 mg injektiopullon vahvuus saattaa sopia paremmin alle 25-kiloisille lapsille, jotka sairastavat juveniilia idiopaattista artriittia.

Varsinaisia kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 2–3 vuoden ikäisillä lapsilla. Potilasrekisterissä on kuitenkin jonkin verran turvallisuutta koskevia tietoja, joiden mukaan turvallisuusprofiili 2–3-vuotiailla on samanlainen kuin aikuisilla ja yli 4 vuoden ikäisillä lapsilla annettaessa valmistetta 0,8 mg/kg ihon alle kerran viikossa (ks. kohta 5.1).

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 2-vuotiaiden lasten juveniilin idiopaattisen artriitin hoidossa.

Läiskäpsoriaasi lapsilla (6-vuotiaasta ylöspäin)

Suositusannos on 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 24 viikkoon asti. Hoito tulisi lopettaa potilailla, joille vastetta ei ilmene 12 viikon kuluttua.

Jos Enbrel-hoito aloitetaan uudelleen, tulee yllä olevaa ohjetta hoidon kestosta noudattaa. Annos tulee olla 0,8 mg/kg (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa.

Enbrel-valmisteelle ei ylipäänsä ole soveltuvaa käyttöä alle 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasin hoidossa.

Antotapa

Ihon alle.

Säiliön koko sisältö (25 mg:n vahvuudessa 0,5 ml tai 50 mg:n vahvuudessa 1 ml) tulee antaa vain ihonalaiseen injektioon tarkoitetun SMARTCLIC-injektiolaitteen avulla. Sopivia injektiokohtia ovat vatsa, reisien yläosa tai potilaan huoltajan antaessa injektion olkavarsien ulko-osa.

Enbrel-injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen -valmiste on kertakäyttöinen. Se on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä SMARTCLIC-laitteen. Potilaan saatua opastuksen injektiotekniikkaan hän voi pistää lääkkeen itse käyttämällä säiliötä yhdessä SMARTCLIC-laitteen kanssa, jos lääkäri katsoo sen asianmukaiseksi ja jos potilas on lääkärin seurannassa tarpeen mukaan. Lääkärin pitää keskustella sopivimmasta injektiona annettavasta lääkemuodosta potilaan kanssa.

Valmistetta annettaessa on noudatettava pakkausselosteen lopussa olevia käyttöohjeita sekä SMARTCLIC-laitteen mukana tulevaa käyttöopasta (ks. kohta 6.6). Tahattomia annostus- ja hoitoaikataulupoikkeamia, mukaan lukien annosten ottamatta jäämistä, koskevat tarkat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sepsis tai sepsisriski.

Enbrel-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on aktiivinen infektio, mukaan lukien krooniset ja paikalliset infektiot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Infektiot

Potilaiden infektioriskiä tulee arvioida ennen Enbrel-hoitoa, hoidon aikana ja sen jälkeen, pitäen mielessä, että Enbrel-valmisteen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 70 tuntia (vaihteluväli 7–300 h).

Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavia infektiotapauksia, sepsistä, tuberkuloosia ja opportunisti-infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-infektioita, listerioosia ja legionelloosia (ks. kohta 4.8). Infektiot olivat bakteerien, mykobakteerien, sienten, virusten tai parasiittien (kuten alkueläimen) aiheuttamia. Joissakin tapauksissa, tiettyjä sieni- tai opportunisti-infektioita ei tunnistettu. Tämä johti hoidon aloituksen viivästymiseen ja joissakin tapauksissa kuolemaan. Kun potilaan infektioriskiä arvioidaan, lääkärin tulee ottaa huomioon myös mahdolliset opportunisti-infektiot (esim. altistus endeemisille mykooseille).

Potilaita, jotka saavat uuden infektion Enbrel-hoidon aikana, tulee seurata tarkasti. Enbrel-valmisteen anto tulee keskeyttää, jos potilaalle kehittyy vakava infektio. Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu potilailla, joilla on krooninen infektio. Lääkärin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan Enbrel-valmisteen käyttöä potilailla, joilla on ollut toistuvia tai kroonisia infektioita tai infektiolle altistava perussairaus kuten pitkälle edennyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes.

Tuberkuloosi

Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu aktiivista tuberkuloosia, myös miliaarituberkuloosia ja ekstrapulmonaalista tuberkuloosia.

Ennen Enbrel-hoidon aloittamista kaikki potilaat on arvioitava sekä aktiivisen että oireettoman (latentin) tuberkuloosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on otettava yksityiskohtainen

potilasanamneesi, jonka yhteydessä selvitetään potilaan oma tuberkuloosianamneesi, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus sekä aiempi ja/tai tämänhetkinen immunosuppressiivinen hoito. Kaikille potilaille on tehtävä asianmukaisia seulontatutkimuksia, esim. ihon tuberkuliinitesti ja rintakehän röntgenkuvaus (mahdollisten paikallisten suositusten mukaisesti). On suositeltavaa merkitä näiden tutkimusten tiedot potilaskorttiin. Väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus ihon tuberkuliinitestissä on otettava huomioon, etenkin, jos potilaalla on vaikea sairaus tai hän on immuunipuutteinen.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Enbrel-hoitoa ei saa aloittaa. Jos potilaalla todetaan oireeton (latentti) tuberkuloosi, sen hoito tuberkuloosilääkkeillä on aloitettava ennen Enbrel-hoidon aloittamista ja paikallisten suositusten mukaisesti. Tällaisissa tapauksissa Enbrel-hoidon hyöty-riskisuhdetta on arvioitava hyvin huolellisesti.

Kaikkia potilaita on kehoitettava hakeutumaan lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. pitkittynyt yskä, painon lasku/kuihtuminen, vähäinen lämmön nousu) Enbrel-hoidon aikana tai sen jälkeen.

B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen

B-hepatiitin uudelleenaktivoitumista on ilmoitettu potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet B-hepatiittivirustartunnan ja samanaikaista TNF-salpaajahoidoa, kuten Enbrel-hoitoa. Raporttien joukossa oli myös ilmoituksia B-hepatiitin uudelleenaktivoitumisesta potilailla, jotka olivat positiivisia hepatiitti B -viruksen ydinantigeenille (HBcAg), mutta negatiivisia hepatiitti B:n pinta-antigeenille (HBsAg). Potilaat täytyy tutkia B-hepatiitti-infektion varalta ennen Enbrel-hoidon aloittamista. Jos potilas todetaan positiiviseksi B-hepatiitti-infektioon, on suositeltavaa kysyä neuvoa lääkäriltä, jolla on B-hepatiitin hoitoa koskevaa asiantuntemusta. Varovaisuutta on noudatettava, jos Enbrel-hoitoa annetaan aiemmin B-hepatiittivirustartunnan saaneille potilaille. Näitä potilaita tulee seurata B-hepatiitin aktivoitumisen varalta koko hoidon ajan sekä monen viikon ajan hoidon loppumisen jälkeen. Ei ole olemassa riittävästi tietoja B-hepatiittivirustartunnan saaneiden potilaiden hoidosta samanaikaisella antiviraalisella ja TNF-salpaajahoidolla. B-hepatiitti-infektion kehittyvien potilaiden täytyy lopettaa Enbrel-hoito ja aloittaa tehokas antiviraalinen hoito sekä asianmukainen tukihoito.

C-hepatiitin paheneminen

C-hepatiitin on ilmoitettu pahentuneen Enbrel-hoidon aikana. Enbrel-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut C-hepatiittia.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteen samanaikainen käyttö anakinran kanssa on yhdistetty vakavien infektioiden ja neutropenian lisääntyneeseen riskiin, verrattuna pelkän Enbrel-valmisteen käyttöön. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua. Siten Enbrel-valmisteen käyttö yhdessä anakinran kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisäetua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Allergiset reaktiot

Enbrel-valmisteen käyttöön liittyvistä allergisista reaktioista on raportoitu yleisesti. Allergisina reaktioina on tavattu angioedeemaa ja urtikariaa; vakavia reaktioita on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy vakava allerginen tai anafylaktinen reaktio, Enbrel-hoito on heti keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava.

Säiliön neulan suojakorkki sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia), joka voi aiheuttaa yliherkkyysoireita, jos henkilö, joka käsittelee Enbrel-valmistetta tai jolle sitä annetaan, on tai saattaa olla allerginen lateksille.

Säiliössä olevan esitötetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksia (kuivatettua luonnonkumia). Jos neulansuojusta käsittelee tai Enbrel-valmisteen antaa henkilö, jonka tiedetään olevan tai joka mahdollisesti on yliherkkä (allerginen) lateksille, potilaan tai potilaan huoltajan pitää ottaa yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen ennen Enbrel-valmisteen käyttämistä.

Immunosuppressio

TNF-salpaajahoito, kuten Enbrel-hoito, voi vaikuttaa isännän infektiota ja maligniteetteja vastaan suojaaviin puolustusmekanismeihin, koska TNF välittää tulehdusprosesseja ja säätelee soluvälitteistä immuunivastetta. Tutkimuksessa, jossa Enbrel-hoitoa annettiin 49 aikuiselle nivelreumapotilaalle, ei havaittu merkkejä viivästyneen yliherkkyyden vähenemisestä, immunoglobuliinipitoisuuksien laskusta eikä efektorisolumäärien muutoksista.

Kahdelle juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalle potilaalle kehittyi vesirokkoinfektio ja aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka lievittyivät ilman seurauksia. Jos potilas altistuu merkitsevässä määrin vesirokkovirukselle, Enbrel-hoito tulee keskeyttää ja zoster-immunoglobuliinistohoittoa tulee harkita.

Enbrel-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole arvioitu immuunipuutteisilla potilailla.

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Kiinteät kasvaimet ja hematopoeettiset maligniteetit (paitsi ihosyövät)

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu erilaisista maligniteeteista (mm. rinta- ja keuhkosyöpä ja lymfooma, ks. kohta 4.8).

TNF-antagonisteilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloiduissa osissa on havaittu TNF-antagonistia saaneilla potilailla useampia lymfoomatapauksia kuin kontrollipotilailla. Esiintyvyys oli kuitenkin harvinaista ja lumelääkettä saaneiden potilaiden seuranta-aika lyhyempi kuin TNF-antagonistihoidon saaneilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu leukemiaa. Nivelreumapotilailla, joilla on pitkään kestänyt, hyvin aktiivinen tulehduksellinen sairaus, on suurentunut lymfooma- ja leukemiariski taustansa vuoksi, mikä vaikeuttaa riskiarviointia.

Tämän hetkisen tiedon perusteella ei TNF-antagonisteilla hoidettavilla potilailla voida poissulkea mahdollista riskiä saada lymfooma, leukemia tai muu hematopoeettinen maligniteetti tai kiinteä kasvain. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan TNF-antagonistihoidon aloittamista potilaalle, jolla on ollut aikaisemmin jokin maligniteetti tai hoidon jatkamista potilaalle, jolle on kehittynyt jokin maligniteetti.

Markkinoille tulon jälkeen TNF-antagonisteilla, kuten Enbrel-valmisteella, hoidetuilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (korkeintaan 22-vuotiaita) on raportoitu maligniteetteja, joista osa oli kuolemaan johtavia. TNF-hoito oli näillä potilailla aloitettu viimeistään 18-vuotiaana. Noin puolet tapauksista oli lymfoomaa. Muut tapaukset koostuivat monista erityyppisistä maligniteeteista, joista osa oli harvinaisia immunosuppressioon liitettyjä maligniteetteja. Maligniteetin kehittymisen riskiä TNF-antagonisteilla hoidetuille lapsille ja nuorille ei voida poissulkea.

Ihosyövät

Melanoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää on raportoitu TNF-antagonisteilla (kuten Enbrel) hoidetuilla potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla hyvin harvoin raportoitu merkelinsolukarsinoomaa. Määräaikaaisia ihotarkastuksia suositellaan kaikille potilaille, erityisesti niille, joilla on lisääntynyt riski sairastua ihosyöpään.

Yhdistelemällä kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia todettiin ei-melanoottisten ihosyöpätapausten lisääntyneen Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna vertailuryhmän potilaisiin. Tämä näkyi varsinkin psoriaasia sairastavien potilaiden ryhmässä.

Rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa samanaikaisesti Enbrel-valmisteen kanssa. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista Enbrel-valmistetta saavilla potilailla ei ole. Psoriaasiartriittipotilailla tehdyssä kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa 184 aikuispotilasta sai myös multivalentin pneumokokkipolysakkaridirokotteen viikolla 4. Tässä tutkimuksessa useimmat Enbrel-valmistetta saaneet psoriaasiartriittipotilaat pystyivät muodostamaan tehokkaan B-soluvasteen pneumokokkipolysakkaridirokotteelle, mutta kokonaisuudessaan tiitterit olivat lievästi alhaisemmat ja harvoilla potilailla tiitterit kohosivat kaksinkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät saaneet Enbrel-valmistetta. Tämän tuloksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Autovasta-ainemuodostus

Enbrel-hoito voi aiheuttaa autoimmuunivasta-aineiden muodostusta (ks. kohta 4.8).

Hematologiset reaktiot

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin pansytopeniaa sekä hyvin harvoin aplastista anemiasia, näistä jotkut kuolemaan johtaneita. Varovaisuutta tulee noudattaa niillä Enbrel-valmisteella hoidettavilla potilailla, joilla on aiemmin todettu verenkuvaan muutoksia. Kaikkia potilaita ja potilaiden vanhempia/huoltajia tulee neuvoa, että potilaan tulee hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos potilaalle kehittyy Enbrel-valmisteen käytön aikana verenkuvaan muutoksia tai infektioita muistuttavia merkkejä ja oireita (esimerkiksi toistuvaa kuumeilua, kurkkukipua, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Kyseiset potilaat tulee tutkia kiireellisesti, mukaan lukien täydellinen verenkuva; jos verenkuvaan muutokset varmistuvat, Enbrel-valmisteen käyttö tulee lopettaa.

Neurologiset häiriöt

Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu harvoin keskushermoston myeliinikatoa aiheuttavia häiriöitä (katso kohta 4.8). Lisäksi harvoin on raportoitu perifeerisiä demyelinoivia polyneuropatioita (mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia). Vaikka Enbrel-valmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia multippleiskleroosia sairastavilla potilailla, muilla TNF- antagonisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa multippleiskleroosipotilailla on havaittu taudin aktivoitumista. Huolellista riski/hyöty-arviota, mukaan lukien neurologista arviota, suositellaan tehtäväksi määrättäessä Enbrel-valmistetta potilaille, joilla on jo aiemmin kehittynyt tai tuore myeliinikatoa aiheuttava sairaus, tai potilaille, joilla katsotaan olevan suurentunut riski saada myeliinikatoa aiheuttava sairaus.

Yhdistelmähoito

Kaksi vuotta kestäneessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla, Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoitossa ei ilmennyt odottamattomia turvallisuuslöydöksiä. Enbrel-valmisteen turvallisuusprofiili annettaessa yhdessä metotreksaatin kanssa oli samankaltainen kuin annettaessa Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia yksinään. Pitkäaikaistutkimukset yhdistelmähoiton turvallisuudesta ovat meneillään. Enbrel-valmisteen turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä muiden tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD) kanssa ei ole selvitetty.

Enbrel-valmisteen käyttöä psoriaasin hoitoon yhdessä muiden systeemisten hoitojen tai valohoitojen kanssa ei ole tutkittu.

Munuaisen ja maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella (ks. kohta 5.2) annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisen tai maksan vajaatoiminta. Kliiniset kokemukset näillä potilailla ovat rajalliset.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Tarkkaavaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Enbrel-valmistetta kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Markkinoille tulon jälkeen on Enbrel-valmistetta käyttävillä potilailla raportoitu kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemista. Kaikilla potilailla ei ollut tunnistettavissa olevia taudin etenemistä jouduttavia tekijöitä. Myös harvinaisia (< 0,1 %) raportteja uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan alkamisesta on ollut, mukaan lukien potilaat, joilla ei ollut aiemmin todettua sydän- ja verisuonitautia. Jotkut näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita. Kaksi suurta kliinistä tutkimusta, jotka arvioivat Enbrel-valmisteen käyttöä kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa, keskeytettiin tutkimusten alussa tehottomuuden takia. Toisesta näistä tutkimuksista saatu tieto viittaa Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla mahdolliseen kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan pahenemistaipumukseen.

Alkoholisteilla esiintyvä hepatiitti

Vaiheen II satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 48 sairaalahoitoa vaativaa keskivaikeaa tai vaikeaa hepatiittia sairastavaa alkoholistipotilasta hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai lumelääkkeellä. Enbrel ei tehonnut näillä potilailla ja kuolleisuus oli 6 kuukautta myöhemmin merkittävästi korkeampi Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Tästä johtuen Enbrel-valmistetta ei tule käyttää alkoholisteilla esiintyvän hepatiitin hoitoon. Lääkärin tulee noudattaa varovaisuutta käyttäessään Enbrel-valmistetta alkoholistipotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hepatiitti.

Wegenerin granulomatoosi

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa 89 aikuispotilasta sai Enbrel-valmistetta standardihoidon lisänä (mukaan lukien syklofosfamidi tai metotreksaatti ja glukokortikoidit) keskimäärin 25 kuukauden ajan, Enbrel-valmistetta ei todettu tehokkaaksi Wegenerin granulomatoosin hoidossa. Erityyppisten pahanlaatuisten muiden kuin ihokasvainten insidenssi oli merkitsevästi suurempi Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kuin verrokkiryhmässä. Enbrel-valmistetta ei suositella Wegenerin granulomatoosin hoitoon.

Hypoglykemia potilailla, jotka sairastavat diabetesta

Diabeteslääkitystä saaneilla potilailla on Enbrel-hoidon aloittamisen jälkeen todettu hypoglykemiaa, joka on muutamilla potilailla vaatinut diabeteslääkityksen vähentämistä.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Enbrel-valmisteella tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa nivelreuma-, psoriaasiartriitti- ja selkärankareumapotilailla ei todettu eroja haittavaikutusten, vakavien haittavaikutusten tai vakavien infektioiden esiintyvyydessä yli 65-vuotiailla Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita ja erityistä huomiota on kiinnitettävä infektioiden esiintyvyyteen.

Pediatriset potilaat

Rokotteet

Lapsipotilaiden rokotukset tulisi mahdollisuuksien mukaan saattaa rokotussuosituksen mukaisesti ajan tasalle ennen Enbrel-hoidon aloittamista (ks. Rokotteet, yllä).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Enbrel-valmisteella ja anakinralla hoidetuilla aikuispotilailla havaittiin korkeampi vakavien infektioiden esiintyvyys, kun lukuja verrattiin pelkkää Enbrel-valmistetta tai anakinraa saaneisiin potilaisiin (historiatietoa).

Lisäksi metotreksaattia saavilla aikuispotilailla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin Enbrel-valmistetta ja anakinraa saaneilla potilailla useammin vakavia infektioita (7 %) ja neutropeniaa kuin pelkällä Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Enbrel-valmisteen ja anakinran yhdistelmällä ei ole havaittu olevan kliinistä lisätua, joten tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Samanaikainen käyttö abataseptin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin abataseptin ja Enbrel-valmisteen samanaikaisen käytön lisäävän vakavien haittavaikutusten ilmaantumista. Tämän yhdistelmän käytöllä ei ole havaittu olevan kliinistä lisätua, joten sen käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö sulfasalatsiinin kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ohjeen mukaisen määrän sulfasalatsiinia saaville aikuispotilaille lisättiin myös Enbrel-lääkitys, yhdistelmälääkitystä saaneen potilasryhmän veren valkosolujen keskiarvomäärät laskivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna ryhmiin, jotka saivat pelkkää Enbrel-valmistetta tai sulfasalatsiinia. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tunneta. Lääkäriin tulee noudattaa erityistä varovaisuutta harkitessaan yhdistelmähoitoa sulfasalatsiinin kanssa.

Yhteensopivuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia annettaessa Enbrel-valmistetta glukokortikoidien, salisylaattien (paitsi sulfasalatsiinin), ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien), analgeettien tai metotreksaatin kanssa. Ks. rokotusohjeet kohdasta 4.4.

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä, joita on hoidettu metotreksaatilla, digoksiinilla tai varfariinilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä estääkseen raskaaksi tulo Enbrel-hoidon aikana ja kolme viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla suoritetuissa lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole todettu mitään merkkejä etanerseptin sikiölle tai vastasyntyneelle rotalle aiheuttamista haitoista. Etanerseptin vaikutuksia raskauden lopputulokseen on tutkittu kahdessa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa. Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrä oli suurempi raskauksissa, joissa äiti oli altistunut etanerseptille (n = 370) ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, verrattuna raskauksiin, joissa äiti ei ollut altistunut etanerseptille tai muille TNF-antagonisteille.

(n = 164) (korjattu vetosuhde 2,4, 95 %:n luottamusväli: 1,0–5,5). Nämä merkittävät synnynnäiset poikkeavuudet olivat samanlaisia kuin yleisimmin normaaliväestössä raportoidut. Mitään säännönmukaisuutta poikkeavuuksissa ei havaittu. Tässä tutkimuksessa ei myöskään havaittu muutoksia spontaanien keskenmenojen, kuolleen syntymisen, ennenaikaisten synnytyksien tai vähäisempien synnynnäisten poikkeavuuksien määrissä. Toisessa, monta maata kattaneessa havainnoivassa rekisteritutkimuksessa verrattiin raskaudelle haitallisten lopputulosten riskiä naisilla, joista osa oli altistunut ensimmäisten 90 raskauspäivän aikana etanerseptille (n = 425) ja osa ei-biologisille lääkille (n = 3497). Tässä tutkimuksessa ei havaittu merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien riskin suurenemista (vakioimaton vetosuhde [OR] = 1,22, 95 %:n luottamusväli: 0,79–1,90; (maan, äidin sairauden, synnytyskertojen lukumäärän, äidin iän ja varhaisraskauden aikaisen tupakoinnin suhteen) korjattu OR = 0,96, 95 %:n luottamusväli: 0,58–1,60). Tässä tutkimuksessa ei myöskään osoitettu vähäisille synnynnäisille poikkeavuuksille, ennenaikaiselle synnytykselle, kuolleen syntymiselle tai ensimmäisen elinvuoden aikaisille infektioille riskin suurenemista vauvoilla, joiden äiti oli altistunut etanerseptille raskausaikana. Enbrel-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoito on selvästi tarpeen.

Etanersepti läpäisee istukan ja sitä on havaittu sellaisten vauvojen seerumissa, joiden äitejä on hoidettu Enbrel-valmisteella raskauden aikana. Tämän kliinistä vaikutusta ei tunneta. Vauvoilla saattaa kuitenkin olla suurentunut infektioriski. Elävien rokotteiden antoa vauvoille ei tavallisesti suositella 16 viikkoon äidin viimeisen Enbrel-annoksen jälkeen.

Imetys

Imettävälle rotille ihonalaisesti annettu etanersepti erittyi maitoon ja oli havaittavissa poikasten seerumissa. Julkaistusta kirjallisuudesta saadut suppeat tiedot osoittavat, että ihmisen rintamaidossa on havaittu pieniä etanerseptipitoisuuksia. Etanerseptin käyttöä imetyksen aikana voidaan harkita ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Rintaruokitulle imeväiselle aiheutuva systeeminen altistus on oletettavasti vähäinen, koska etanersepti hajoaa suurelta osin maha-suolikanavassa, mutta rintaruokitulle imeväiselle aiheutuvasta systeemisestä altistuksesta on vähän tietoa saatavissa. Sen vuoksi eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista etanerseptihoitoa saavan äidin rintaruokkimalle imeväiselle voidaan harkita 16 viikon kuluttua imetyksen lopettamisesta (tai aiemmin, jos etanerseptipitoisuus imeväisen seerumissa on alle havaitsemisrajan).

Hedelmällisyys

Prekliinisiä tietoja etanerseptin peri- ja postnataalitoksisuudesta ja etanerseptin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enbrel-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (kuten kipu, turvotus, kutina, punoitus ja verenvuoto pistoskohdassa), infektiot (kuten ylähengitystieinfektiot, keuhkoputkien tulehdukset, rakkoinfektiot ja ihoinfektiot), päänsärky, allergiset reaktiot, autovasta-aineiden muodostuminen, kutina ja kuume.

Enbrel-valmisteella on raportoitu myös vakavia haittavaikutuksia. TNF-antagonistit, kuten Enbrel, vaikuttavat immuunijärjestelmään ja niiden käyttö saattaa vaikuttaa kehon kykyyn puolustautua infektioita ja syöpää vastaan. Vakavia infektioita on todettu harvemmallalla kuin yhdellä Enbrel-valmisteella hoidetulla potilaalla 100:sta. Raportteihin on sisällytynyt kuolemaan johtaneita ja henkeä

uhkaavia infektoita ja sepsistä. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu myös erilaisia pahanlaatuisia kasvaimia, mukaan lukien rinta-, keuhko, iho- ja imusolmukesyöpää (lymfoomaa).

Vakavia hematologisia, neurologisia ja autoimmuunireaktioita on myös ilmoitettu. Ilmoituksiin on sisällytetty harvinaisina tapauksina pansytopeniaa ja hyvin harvinaisina tapauksina aplastista anemiaa. Enbrel-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu harvinaisina ja hyvin harvinaisina tapauksina sentraalisia ja perifeeraalisia demyelinoivia tapahtumia. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu lupusta, lupukseen liittyviä tiloja ja vaskuliittia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Seuraavassa luettelossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut sekä markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu elinjärjestelmäkohtaisesti esiintymistiheyden mukaan (oletettavasti reaktion saavien potilaiden määrä) seuraavaa luokitusta käyttäen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	Hyvin harvinainen $< 1/10\,000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Infektio (mukaan lukien ylempien hengitysteiden infektio, bronkiitti, kystiitti, ihoinfektio)*		Vakavat infektiot (mukaan lukien pneumonia, selluliitti, bakteeriartriitti, sepsis ja parasiitti-infektio)*	Tuberkuloosi, opportunisti-infektio (mukaan lukien invasiiviset sien-, prototsooi-, bakteeri-, atyyppiset mykobakteeri-, virusperäiset infektiot ja Legionella)*		B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, listeria
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Ei-melanoottinen ihosyöpä* (ks. kohta 4.4)	Pahanlaatuinen melanooma (ks. kohta 4.4), lymfooma, leukemia		Merkelinsolukarsinooma (ks. kohta 4.4), Kaposin sarkooma
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Pansytopenia*	Aplastinen anemia*	Hematofaginen histiosytoosi (makrofagiaktivaatio-oireyhtymä)*
Immuunijärjestelmä		Allergiset reaktiot (ks. Iho ja ihonalainen kudos), autovasta-aineiden muodostus*	Vaskuliitti (mukaan lukien ANCA-positiivinen vaskuliitti)	Vakavat allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, bronkospasmi), sarkoidoosi		Dermatomyosiitin oireiden paheneminen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hermosto	Päänsärky			Multippeliskleroosia muistuttava keskushermostoon liittyvä myeliinikato tai paikalliseen myeliinikatoon liittyvät tilat, kuten näköhermon tulehdus sekä transversaalinen myeliitti (ks. kohta 4.4), perifeeriset demyelinoivat tapahtumat, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen demyelinoiva polyneuropatia, demyelinoiva polyneuropatia ja monipesäkkeinen motorinen neuropatia (ks. kohta 4.4), kouristus		
Silmät			Uveiitti, skleriitti			
Sydän			Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan paheneminen (ks. kohta 4.4)	Uuden kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ilmeneminen (ks. kohta 4.4)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Interstitiaali keuhkosairaus (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi)*		
Ruoansulatus-elimistö			Tulehduksellinen suolistotauti			
Maksa ja sappi			Kohonneet maksa-entsyymiarvot*	Autoimmuuni-hepatiitti*		
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma	Angioedeema, psoriaasi (myös psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen ja pustulaarinen psoriaasi lähinnä kämmenissä ja jalkapohjissa), urtikaria, psoriaasin kaltainen ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yliherkkyyss-vaskuliitti), erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Kutaaninen lupus erythematosus, subakuutti kutaaninen lupus erythematosus, lupuksen kaltainen oireisto		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinainen ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinainen < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisherä-		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien verenvuoto, mustelma, punoitus, kutina, kipu, turvotus)*	Kuume				

*katso Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus alla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Satakaksikymmentäyhdeksän (129) uutta maligniteettia todettiin 4114 nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa Enbrel-valmisteella enimmillään noin 6 vuotta. Tähän sisältyi myös kaksivuotinen aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloitu tutkimus, jossa 231 potilasta hoidettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä. Näissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet ja ilmaantuvuudet olivat tutkitussa potilasaineistossa odotetun kaltaiset. Yhteensä kaksi maligniteettia raportoitiin noin kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 240 Enbrel-valmisteella hoidettua psoriaasiartriittipotilasta. Yli kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 351 selkärankareumapotilasta, raportoitiin 6 maligniteettia Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla. Enimmillään 2,5 vuotta kestäneissä avoimissa ja kaksoissokkotutkimuksissa, joissa 2711 läiskäpsoriaasipotilasta hoidettiin Enbrel-valmisteella, todettiin 30 maligniteettia ja 43 ei-melanoottista ihosyöpätapausta.

Kliinisissä tutkimuksissa 7416 Enbrel-valmistetta saaneilla nivelreuma-, psoriaasiartriitti-, selkärankareuma- ja psoriaasipotilaalla raportoitiin 18 lymfoomaa.

Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu erilaisista maligniteeteista (mukaan lukien rinta- ja keuhkokarsinoma sekä lymfooma, ks. kohta 4.4).

Pistoskohdan reaktiot

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoitoa saaneilla reumaa sairastavilla potilailla oli merkitsevästi enemmän pistoskohdan reaktioita (36 % vs. 9 %). Pistoskohdan reaktioita esiintyi tavallisesti ensimmäisen kuukauden aikana. Niiden keskimääräinen kesto oli noin 3–5 päivää. Suurinta osaa pistoskohdan reaktioista ei Enbrel-ryhmissä hoidettu ja suurin osa hoidetuista potilaista sai paikallishoitoa, kuten kortikosteroideja tai antihistamiinia suun kautta. Lisäksi joillekin potilaille kehittyi aiempien pistoskohtien reaktio samanaikaisesti viimeisen pistoskohdan reaktion kanssa. Nämä reaktiot olivat yleensä ohimeneviä eivätkä uusiutuneet hoidon kuluessa.

Läiskäpsoriaasipotilailla tehdyissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana noin 13,6 %:lle potilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella, kehittyi pistoskohdan reaktioita, vastaavan luvun ollessa 3,4 % lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Vakavat infektiot

Vakavien infektioiden (kuolemaan johtavia, henkeä uhkaavia, sairaalahoitoa tai suonensisäisiä antibiootteja vaativia infektiota) ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyvän lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Vakavia infektiota havaittiin 6,3 %:lla nivelreumapotilaista, joita hoidettiin Enbrel-valmisteella enimmillään 48 kuukautta. Näihin kuuluivat absessi (eri puolilla vartaloa), bakteremia, bronkiitti, bursiitti, selluliitti, kolekystiitti, ripuli, divertikuliitti, endokardiitti (suspekti),

gastroenteriitti, hepatiitti B, herpes zoster, säarihaavauma, suutulehdus, osteomyeliitti, otiitti, peritoniitti, keuhkokuume, pyelonefriitti, sepsis, septinen artriitti, sinuiitti, ihotulehdus, ihon haavauma, virtsatieinfektio, vaskuliitti ja haavainfektio. Kaksi vuotta kestäneessä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa potilaita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella tai metotreksaatilla yksinään tai Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä, vakavia infektioita esiintyi yhtä usein kaikissa hoitoryhmissä. Kuitenkaan ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoito voisi liittyä infektioiden lisääntyneeseen määrään.

Infektioiden esiintyvyydessä ei havaittu eroa Enbrel-valmisteella hoidettujen ja lumelääkettä saaneiden läiskäpsoriaasipotilaiden välillä enimmillään 24 viikkoa kestäneissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia infektioita olivat selluliitti, gastroenteriitti, pneumonia, kolekystiitti, osteomyeliitti, gastriitti, appendisiitti, streptokokkifaskiitti, myosiitti, septinen sokki, divertikuliitti ja absessi. Avoimissa ja kaksoissokkoutetuissa psoriaasiartriittitutkimuksissa yhdellä potilaalla raportoitiin vakava infektio (keuhkokuume).

Vakavia ja kuolemaan johtavia infektioita on raportoitu Enbrel-valmisteen käytön aikana; raportoituhiin patogeeneihin sisältyvät bakteerit, mykobakteerit (mukaan lukien tuberkuloosi), virukset sekä sienet. Osa on ilmaantunut muutaman viikon sisällä Enbrel-hoidon aloittamisesta potilaille, joilla on nivelreuman lisäksi jokin muu perussairaus (esim. diabetes, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, aiempi aktiivinen tai krooninen infektio) (ks. kohta 4.4). Enbrel-hoito voi lisätä kuolleisuutta potilailla, joilla on varmennettu sepsis.

Enbrel-valmisteen käytön aikana on ilmoitettu opportunistisia infektioita, mukaan lukien invasiivisia sieni-, parasiitti- (kuten prototsooi), virusperäisiä (kuten herpes zoster), bakteeri- (myös *Listeria* ja *Legionella*) ja atyyppisiä mykobakteeri-infektioita. Useammasta kliinisestä tutkimuksesta yhdistettyjen tulosten mukaan opportunisti-infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 0,09 % 15 402 tutkimuspotilaan joukossa, jotka saivat Enbrel-valmistetta. Altistuksen mukaan mukautettu esiintymistiheys oli 0,06 opportunisti-infektioita 100 potilasvuotta kohden. Enbrel-valmisteen markkinoille tulon jälkeen maailmanlaajuisesti ilmenneistä opportunisti-infektioista suunnilleen puolet on ollut invasiivisia sieni-infektioita. *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma* ovat olleet yleisimmän raportoitujen invasiivisten sieni-infektioiden aiheuttajia. Kuolemaan johtaneista opportunisti-infektioista yli puolet johtui invasiivisista sieni-infektioista. Kuolemaan johtaneissa tapauksissa, suurimmalla osalla potilaista oli joko *Pneumocystis*-pneumonia, epäspesifi systeeminen sieni-infektio tai aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Autovasta-aineet

Aikuispotilaiden seeruminäytteistä määritettiin autovasta-aineet useana ajankohtana. Tumavasta-aineiden (ANA) suhteen testatuista nivelreumapotilaista uudet positiiviset tumavasta-ainetapaukset ($\geq 1:40$) olivat yleisempiä Enbrel-hoitoa saavilla potilailla (11 %) kuin lumelääkettä saavilla potilailla (5 %). Uudet positiiviset DNA-vasta-ainetapaukset olivat myös yleisempiä radioimmunoanalyyseissä (15 % Enbrel-ryhmässä ja 4 % lumelääkeryhmässä) ja *Crithidia luciliae*-määrittämisessä (3 % Enbrel-ryhmässä eikä yhtään lumelääkeryhmässä). Niiden Enbrel-ryhmän potilaiden osuus, joille kehittyi kardioliipinivasta-aineita, oli niin ikään suurempi kuin lumelääkeryhmässä. Pitkäaikaisen Enbrel-hoidon vaikutusta autoimmuunitautien kehittymiseen ei tiedetä.

Yksittäisiä raportteja on potilaista, joille kehittyi muita autovasta-aineita sellaisen lupuksen kaltaisen oireiston tai ihottumien yhteydessä, joiden kliininen kuva ja biopsia vastasivat subakuuttia kutaanista lupusta tai diskoidia lupusta. Näihin potilaisiin kuului reumatekijäpositiivisia potilaita.

Pansytopenia ja aplastinen anemia

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pansytopeniaa ja aplastista anemiaa, joista osa oli kuolemaan johtaneita (ks. kohta 4.4).

Interstitiaali keuhkosairaus

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,06 %

(esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haattatapahtuman ”interstitiaali keuhkosairaus” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,47 % (esiintymistiheys melko harvinainen). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu interstitiaalia keuhkosairautta (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkofibroosi), joista osa oli kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö anakinran kanssa

Tutkimuksissa, joissa aikuispotilaita hoidettiin samanaikaisesti Enbrel-valmisteella ja anakinralla, vakavia infektoita ilmaantui enemmän kuin pelkkää Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla, ja 2 %:lle potilaista (3/139) kehittyi neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä < 1000/mm³). Yhdelle potilaalle kehittyi neutropenian yhteydessä selluliitti, joka parani sairaalahoidon jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen vaiheiden aikana haattatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,54 % (esiintymistiheys melko harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten kaksoissokkoutettujen niiden vaiheiden aikana, jolloin voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haattatapahtuman ”kohonneet maksaentsyymiarvot” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 4,18 % (esiintymistiheys yleinen).

Autoimmuunihepatiitti

Etanerseptin kaikkia käyttöaiheita koskevissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa haattatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,02 % (esiintymistiheys harvinainen) potilailla, jotka saivat etanerseptia ilman samanaikaista metotreksaattiannosta. Niissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa voitiin antaa samanaikaisesti etanersepti- ja metotreksaattihoitoa, haattatapahtuman ”autoimmuunihepatiitti” esiintymistiheys (ilmaantuvuusosuus) oli 0,24 % (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Haattavaikutukset juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsilla

Yleisesti juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla haattatapahtumat olivat yhtä yleisiä ja samantyyppisiä kuin aikuisilla. Seuraavassa käsitellään eroavuuksia aikuisilla havaittuihin haattoihin nähden sekä muita erityispiirteitä.

Kliinisissä tutkimuksissa juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla (2–18-vuotiaat) esiintyneet infektiot olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita ja samantyyppisiä kuin avohoidossa olevilla lapsipotilailla yleensä. Vakavina haattavaikutuksina todettiin mm. vesirokkoa, johon liittyi aseptisen meningiitin merkkejä ja oireita, jotka hävisivät ilman jälkitauteja (ks. myös kohta 4.4), appendisiittia, gastroenteriittia, masennusta/persoonallisuushäiriöitä, ihohaavaumia, esofagiittia/gastriittia, A-ryhmän streptokokin aiheuttamaa septistä sokkia, tyypin I diabetes mellitusta, pehmytkudosinfektioita sekä postoperatiivisia haavainfektioita.

Eräässä tutkimuksessa 43:lla 69:stä (62 %) juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella (4–17-vuotiaita) esiintyi infektio kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana (osa 1, avoin tutkimus). Infektioiden esiintymistiheys ja vakavuusaste olivat samanlaisia 58 potilaalla, jotka olivat mukana 12 kuukautta kestäneessä avoimessa jatkotutkimuksessa. Muut juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla lapsipotilailla havaitut haattavaikutukset olivat tyypiltään ja esiintyvyydeltään samankaltaiset kuin Enbrel-tutkimuksissa olleilla nivelreumaa sairastavilla aikuispotilailla. Useimmat niistä olivat lieviä. Kolmen kuukauden Enbrel-hoidon aikana 69:llä juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella esiintyi yleisemmin useita haattavaikutuksia kuin 349:llä nivelreumaa sairastavalla aikuispotilaalla. Näitä haattavaikutuksia olivat mm. päänsärky (19 % potilaista, 1,7 tapahtumaa potilasvuotta kohti), pahoinvointi (9 %, 1,0 tapahtumaa potilasvuotta kohti), mahakipu (19 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja oksentelu (13 %, 0,74 tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Juveniilia idiopaattista artriittia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin neljä makrofagiaktivaatio-oireyhtymätapausta.

Haittavaikutukset läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla

Haittavaikutukset ovat samantyyppisiä läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsilla kuin aikaisemmissa tutkimuksissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuisilla. Tämä todettiin 48 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 211 läiskäpsoriaasia sairastavaa 4–17-vuotiasta lasta ja nuorta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Annosta rajoittavaa toksisuutta ei todettu kliinisissä tutkimuksissa nivelreumapotilailla. Suurin arvioitu annostaso on ollut laskimoon annettu kyllästysannos 32 mg/m² ja sitä seuraava ihonalaisesti annettu 16 mg/m² kahdesti viikossa. Yksi nivelreumapotilas pisti vahingossa itse virheellisesti 62 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa 3 viikon ajan ilman, että haittavaikutuksia ilmeni. Enbrel-valmisteen ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit: Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) estäjät.
ATC-koodi: L04AB01

Tuumorinekroositekijä (TNF) on dominoiva sytokiini nivelreuman tulehdusprosessissa. Kohonneita TNF-tasoja esiintyy myös psoriaasiartriittia sairastavien potilaiden nivelkalvoilla ja psoriaasiläiskissä sekä selkärankareumapotilaiden seerumissa ja synoviaalikudoksessa. Läiskäpsoriaasissa tulehdusta aiheuttavien solujen, mukaan lukien T-solut, aiheuttama infiltraatio johtaa suurentuneisiin TNF-tasoihin psoriaasialueilla. Etanersepti estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista solun pintareseptoreihin ja siten estää TNF:n biologista aktiivisuutta. TNF ja lymfotoksiini ovat proinflammatorisia sytokiineja, jotka sitoutuvat kahteen erilliseen solun pintareseptoriin: 55 kilodaltonin (p55) ja 75 kilodaltonin (p75) tuumorinekroositekijäreseptoreihin (TNFR). Molemmat TNF-reseptorit esiintyvät luontaisesti solukalvoon sitoutuneina ja liukoisina muotoina. Liukoisten TNF-reseptorien oletetaan säätelevän TNF:n biologista aktiivisuutta.

TNF ja lymfotoksiini esiintyvät lähinnä homotrimeereinä ja niiden biologinen aktiivisuus riippuu solun pinta-TNFR-risteämisestä. Dimeeriset liukoiset reseptorit, kuten etanersepti, hakeutuvat voimakkaammin TNF:ään kuin monomeeriset reseptorit ja ovat huomattavasti potentimpia kilpailevia TNF:n solureseptoreihin sitoutumisen estäjiä. Lisäksi immunoglobuliinin Fc-osan käyttö fuusioelementtinä dimeerisen reseptorin rakentamisessa merkitsee pitempää puoliintumisaikaa.

Vaikutusmekanismi

Nivelreumassa ja selkärankareumassa nivelissä ja läiskäpsoriaasin ihopatologiassa tapahtuvat muutokset välittyvät paljolti TNF:n säätelemän proinflammatoristen molekyylien verkoston kautta. Etanerseptin vaikutusmekanismin ajatellaan perustuvan siihen, että se estää kilpailevasti TNF:n sitoutumisen solun pinnan TNF-reseptoriin, mikä puolestaan estää TNF-välitteisiä soluvasteita tekemällä TNF:n biologisesti inaktiiviseksi. Etanersepti voi myös moduloida muiden TNF:n indusoimien tai säätelemien samaan signaalinvälitysketjuun kuuluvien molekyylien (esim. sytokiinit, adheesiomolekyylit tai proteinaasit) säätelemiä biologisia vasteita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tässä osassa esitetään tuloksia neljästä satunnaistetusta kontrolloidusta aikuispotilailla tehdystä nivelreumatutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä psoriaasiartriittitutkimuksesta, yhdestä aikuispotilailla tehdystä selkärankareumatutkimuksesta, kahdesta aikuispotilailla tehdystä aksiaalisen spondylartriitin (ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta) tutkimuksesta, neljästä aikuispotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta, kolmesta juveniilin idiopaattisen artriitin tutkimuksesta ja yhdestä lapsipotilailla tehdystä läiskäpsoriaasitutkimuksesta.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa arvioitiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa arvioitiin 234 aikuista potilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma ja joilla vähintään yksi, mutta enintään neljä, antireumaattista lääkettä (DMARD) ei ollut tehonnut. Potilaat saivat 10 mg tai 25 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä ihonalaisesti kahdesti viikossa 6 kuukauden ajan. Tämän kontrolloidun tutkimuksen tulokset ilmaistaan prosentuaalisena nivelreuman lievittymisenä käyttäen ACR-vastekriteerejä (American College of Rheumatology).

ACR 20 ja 50 -vasteet olivat suuremmat Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla 3 ja 6 kuukauden kohdalla (ACR 20: Enbrel 62 % ja 59 %, lumelääke 23 % ja 11 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; ACR 50: Enbrel 41 % ja 40 %, lumelääke 8 % ja 5 % 3 ja 6 kuukauden kohdalla; $p < 0,01$ Enbrel vs. lumelääke kaikissa ajankohdissa sekä ACR 20- että ACR 50 -vasteiden osalta).

Noin 15 % Enbrel-valmistetta saaneista koehenkilöistä saavutti ACR 70 -vasteen 3 ja 6 kuukauden kohdalla, kun vastaava luku lumelääkeryhmässä oli alle 5 %. Enbrel-hoitoa saaneilla potilailla kliininen vaste ilmeni yleensä 1–2 viikon kuluttua, ja lähes aina 3 kuukauden sisällä, hoidon aloittamisesta. Annosvaste todettiin: 10 mg:n annoksella saatu vaste sijoittui lumelääkkeellä ja 25 mg:n annoksella saadun vasteen väliin. Enbrel oli merkitsevästi parempi kuin lumelääke kaikkien ACR-kriteerien perusteella, mutta myös ACR-kriteereihin kuulumattomien nivelreuman aktiivisuutta arvioivien mittareiden, kuten aamujäykkyyden perusteella. Toimintakykyindeksi (HAQ), johon sisältyivät toimintakyvyn heikkeneminen, vitaalisuus, psyykkinen terveys, yleinen terveydentila ja nivelreumaan liittyvät terveydentilan alakohdat, määritettiin 3 kuukauden välein tutkimuksen aikana. Kaikkien toimintakykyindeksin alakohtien tulokset paranivat Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla vertailupotilaisiin nähden 3 ja 6 kuukauden kohdalla.

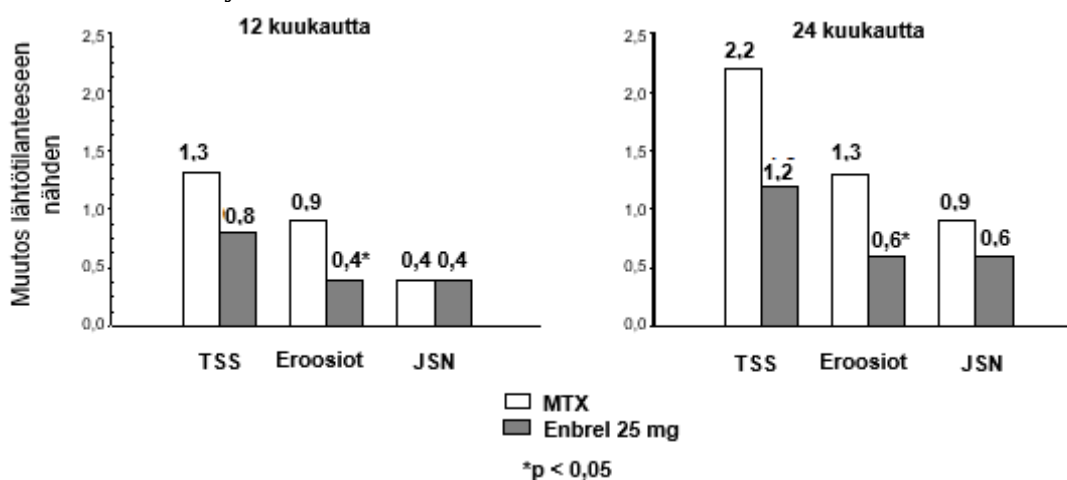
Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen nivelreuman oireet palautuivat yleensä kuukaudessa. Avoimista tutkimuksista saatujen tulosten mukaan Enbrel-hoidon uudelleenaloittaminen korkeintaan 24 kuukauden tauon jälkeen tuotti potilaille yhtä vahvan vasteen kuin ilman taukoja annettu Enbrel-hoito. Pitkäkestoisesti pysyviä vasteita on havaittu aina 10 vuoteen asti kestäneissä avoimissa jatkohoitotutkimuksissa, joissa potilaat saivat Enbrel-valmistetta tauotta.

Enbrel-valmisteen tehoa verrattiin metotreksaatin tehoon satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa ensisijaisena päätetapahtumana oli sokkoutettu röntgenologinen arviointi. Tutkimuksessa arvioitiin 632 aikuispotilasta, joilla oli aktiivinen nivelreuma (< 3 vuotta kestänyt) ja joita ei ollut aiemmin hoidettu metotreksaatilla. Enbrel-valmistetta annosteltiin joko 10 mg tai 25 mg ihonalaisesti kahdesti viikossa 24 kuukauden ajan. Metotreksaatin viikkoannoksia nostettiin kahdeksan ensimmäisen tutkimusviikon aikana asteittain 7,5 mg:sta korkeintaan 20 mg:aan ja hoitoa jatkettiin 24 kuukautta. Kliininen paraneminen, mukaan

lukien vaikutuksen alkaminen 2 viikon sisällä, 25 mg Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla oli samankaltaista kuin edellä selvitettyissä tutkimuksissa ja se säilyi 24 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa potilaiden toimintakyky oli kohtalaisesti heikentynyt HAQ-arvojen keskiarvon ollessa 1,4–1,5. Enbrel-hoito 25 mg:n annoksella sai aikaan merkittävää paranemista näissä arvoissa 12 kuukauden kohdalla, jolloin 44 % potilaista saavutti normaalia toimintakykyä kuvaavan HAQ-arvon (< 0,5). Tämä saavutettu hyöty säilyi edelleen tutkimuksen toisena vuonna.

Tässä tutkimuksessa rakenteelliset nivelvauriot arvioitiin röntgenologisesti ja ilmaistiin Sharpin luokittelun (Total Sharp Score, TSS) sekä sen osien (eroosioaste ja nivelraon kaventuminen, JSN) muutoksina. Käsien/ranteiden ja jalkojen röntgenkuvat katsottiin tutkimuksen alussa ja 6, 12 ja 24 kuukauden kohdalla. Enbrel 10 mg annoksella oli säännönmukaisesti heikompi vaikutus rakenteellisiin vaurioihin kuin Enbrel 25 mg annoksella. 12 ja 24 kuukauden kohdalla Enbrel 25 mg oli merkitsevästi metotreksaattia tehokkaampi eroosioasteella mitattuna. Erot TSS:ssa ja JNS:ssa eivät olleet tilastollisesti merkitseviä metotreksaatin ja Enbrel 25 mg:n välillä. Tutkimuksen tulokset on esitetty alla olevassa kuvaajassa.

Röntgenologinen progressio: Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin vertailu potilailla, joilla nivelreuma kestänyt < 3 vuotta



Toisessa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin kliinistä tehoa, turvallisuutta ja röntgenologista progressiota 682 aikuisella nivelreumapotilaalla, joita hoidettiin joko Enbrel-valmisteella (25 mg kahdesti viikossa) tai metotreksaattilla (7,5–20 mg viikottain, mediaaniannos 20 mg) tai samanaikaisesti aloitetulla Enbrel-valmisteella ja metotreksaatin yhdistelmällä. Nämä potilaat olivat sairastaneet aktiivista nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (mediaani 5 vuotta) ja heillä vaste vähintään yhdelle antireumaattiselle lääkkeelle (DMARD), muulle kuin metotreksaattille, oli ollut heikompi kuin tyydyttävä.

Enbrel-valmisteella ja metotreksaatin yhdistelmällä hoidetuilla potilailla oli merkittävästi korkeammat ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70 -vasteet sekä DAS- että HAQ-arvot olivat parantuneet 24 ja 52 viikon kohdalla verrattuna potilaisiin, jotka kuuluivat jompaankumpaan yhtä hoitoa saaneeseen ryhmään (tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa). Enbrel-valmisteella ja metotreksaatin yhdistelmällä saavutettiin 24 kuukauden jälkeen merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteeseen tai metotreksaatin käyttöön yksinään.

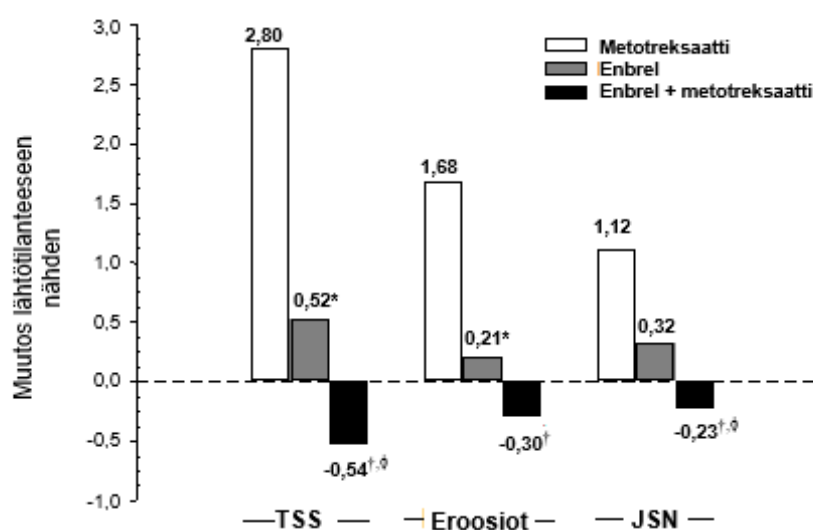
Kliininen teho, tulokset 12 kuukauden kohdalla: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen

Seurattava vaste	Metotreksaatti (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksaatti (n = 231)
ACR-vasteet^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			
Lähtötasoarvo ^b	5,5	5,7	5,5
Viikon 52 arvo ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,ϕ}
Remissio ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,ϕ}
HAQ			
Lähtötaso	1,7	1,7	1,8
Viikko 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,ϕ}

a: Niiden potilaiden, jotka eivät olleet tutkimuksessa mukana 12 kuukautta kestäneen seurannan loppuun asti, katsottiin jääneen ilman hoitovastetta.
b: DAS-arvot ovat keskiarvoja
c: Remissioksi määritelty DAS < 1,6
Parittainen vertailu p-arvot: [†] = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ^ϕ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Taudin röntgenologinen progressio oli 12 kuukauden kohdalla merkitsevästi vähäisempää Enbrel-ryhmässä kuin metotreksaattiryhmässä, kun taas yhdistelmähoito oli merkitsevästi parempi kuin kumpikaan hoito yksinään röntgenologisen progression hidastamisessa (katso alla oleva kuva).

Röntgenologinen progressio: Enbrel vs. metotreksaatti vs. Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmä potilailla, jotka sairastaneet nivelreumaa 6 kuukaudesta 20 vuoteen (12 kuukauden tulokset)



Parittainen vertailu p-arvot: * = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel vs. metotreksaatti, [†] = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. metotreksaatti ja ^ϕ = p < 0,05 vertailtaessa Enbrel + metotreksaatti vs. Enbrel

Myös 24 kuukautta jatkuneen hoidon jälkeen saavutettiin Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmällä merkittävää hyötyä verrattuna Enbrel-valmisteen tai metotreksaatin käyttöön yksinään. Samoin Enbrel-monoterapialla saavutettiin merkittävää hyötyä verrattuna metotreksaatin käyttöön yksinään myös 24 kuukauden jälkeen.

Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut edennyt (TSS muutos $\leq 0,5$) 24 kuukauden hoidon aikana, oli Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla korkeampi (62 %) kuin Enbrel-valmistetta yksinään (50 %) tai metotreksaattia yksinään (36 %; $p < 0,05$) saaneilla potilailla. Ero pelkällä Enbrel-valmisteella tai pelkällä metotreksaattilla hoidettujen potilaiden välillä oli myös merkittävä ($p < 0,05$). Koko 24 kuukauden ajan tutkimuksessa mukana olleista potilaista 78 %:lla Enbrel-valmistetta ja metotreksaattia, 70 %:lla Enbrel-valmistetta yksinään ja 61 %:lla metotreksaattia yksinään saaneista potilaista tauti ei ollut edennyt.

Enbrel-hoidon 50 mg (kaksi 25 mg:n ihonalaista injeksiota) kerran viikossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 420 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelreuma. Tässä tutkimuksessa 53 potilaalle annettiin lumelääkettä, 214 potilaalle 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa ja 153 potilaalle 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa. Teho- ja turvallisuusprofiilit nivelreuman merkkien ja oireiden hoidossa olivat 8 viikon kohdalla molemmissa Enbrel-hoitoaaroissa keskenään vertailukelpoiset. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet 16 viikon kohdalla vertailukelpoisia (ei-inferiorinen) näiden kahden hoitohaaran välillä. Yhden 50 mg/ml etanersepti-injektion todettiin olevan biologisesti samanarvoinen kuin annettaessa samanaikaisesti kaksi 25 mg/ml injeksiota

Aikuiset psoriaasiartriittipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 205 psoriaasiartriittipotilasta. Potilaat olivat iältään 18–70-vuotiaita ja heillä oli aktiivinen psoriaasiartriitti (≥ 3 turvonnutta niveltä ja ≥ 3 aristavaa niveltä) vähintään yhtenä seuraavista muodoista: (1) DIP-artriitti; (2) polyartriitti (ei reumakyhmyjä, psoriaasi mukana); (3) mutiloiva artriitti; (4) epäsymmetrinen psoriaasiartriitti; tai (5) spondylartropatia. Potilailla oli lisäksi läiskäpsoriaasi, läiskät läpimitaltaan ≥ 2 cm. Potilaita oli aiemmin hoidettu tulehduskipulääkkeillä (86 %), anti-reumaattisilla lääkkeillä (80 %) ja kortikosteroideilla (24 %). Samanaikaista metotreksaattilääkitystä (stabiili ≥ 2 kuukautta) voitiin jatkaa vakiintuneella annoksella ≤ 25 mg metotreksaattia/viikko. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan. Kaksoissokkotutkimuksen päätyttyä potilaalla oli mahdollisuus siirtyä avoimeen, pitkäaikaiseen, 2 vuotta kestäväseen jatkotutkimukseen.

Kliiniset vasteet ilmaistiin niiden potilaiden prosentuaalisena osuutena, jotka saavuttivat ACR 20, 50 ja 70 vasteen sekä prosentuaalisena psoriaasiartriitin lievittymisenä käyttäen PsARC-vastekriteerejä (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Tulokset on kerätty alla olevaan taulukkoon.

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa

Psoriaasiartriittivaste	Prosenttia potilaista	
	Lumelääke n = 104	Enbrel ^a n = 101
ACR 20		
Kuukausi 3	15	59 ^b
Kuukausi 6	13	50 ^b
ACR 50		
Kuukausi 3	4	38 ^b
Kuukausi 6	4	37 ^b
ACR 70		

Psoriaasiartriittipotilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa

Psoriaasiartriittivaste	Prosenttia potilaista	
	Lumelääke n = 104	Enbrel ^a n = 101
Kuukausi 3	0	11 ^b
Kuukausi 6	1	9 ^c
PsARC		
Kuukausi 3	31	72 ^b
Kuukausi 6	23	70 ^b

a: 25 mg Enbrel-valmistetta ihonalaisesti kahdesti viikossa

b: $p < 0,001$, Enbrel vs. lumelääke

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. lumelääke

Enbrel-valmistetta saaneilla psoriaasiartriittipotilailla kliininen vaste oli ilmeinen ensimmäisen käynnin (4 viikkoa) yhteydessä ja se säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Enbrel oli merkittävästi lumelääkettä parempi kaikilla taudin aktiivisuutta määrittävillä mittareilla tarkasteltuna ($p < 0,001$), ja vasteet olivat samanlaiset sekä samanaikaisen metotreksaattihoidon kanssa että ilman sitä.

Psoriaasiartriittipotilaiden elämänlaatua arvioitiin jokaisena seuranta-ajankohtana toimintakykyarviokyselyn (HAQ) toimintakykyindeksin avulla. Toimintakykyindeksin arvo oli merkittävästi parantunut Enbrel-valmisteella hoidetuilla psoriaasiartriittipotilailla kaikkina ajankohtina suhteessa lumelääkeryhmään ($p < 0,001$).

Psoriaasiartriittitutkimuksessa arvioitiin röntgenologisia muutoksia käsissä ja ranteissa tutkimuksen alussa sekä 6, 12 ja 24 kuukauden kuluttua. Modifioitu TSS 12 kuukauden kohdalla on esitetty alla olevassa taulukossa. Analyysissä, jossa katsottiin kaikkien tutkimuksessa mistä tahansa syystä keskeyttäneiden potilaiden taudin edenneen, niiden potilaiden osuus, joilla tauti ei ollut edennyt (TSS-muutos $\leq 0,5$) 12 kuukauden kohdalla, oli suurempi Enbrel-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (73 % vs. 47 % vastaavasti, $p \leq 0,001$). Enbrel-valmisteen teho säilyi röntgenologisesti arvioituna potilailla, joiden hoitoa jatkettiin 2 vuoden ajan. Perifeeristen nivelien vaurioitumisen hidastuminen todettiin potilailla, joilla oli taudin symmetrinen useita niveliä sairastuttava muoto.

Vuosittainen muutos (SE) lähtötilanteeseen verrattuna ”Total Sharp Score” -lukuna

Aika	Lumelääke (n = 104)	Etanersepti (n = 101)
12 kuukautta	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standard error

a: $p = 0,0001$

Kaksoissokkovaiheen aikana Enbrel-hoito paransi fyysistä toimintakykyä ja tämä hyöty säilyi pidemmän, yhteensä 2 vuotta kestäneen, altistumisen ajan.

Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi Enbrel-valmisteen tehosta ei ole tarpeeksi näyttöä potilailla, jotka sairastavat selkärankareumatyyppistä tai arthritis mutilans -tyyppistä psoriaattista artropatiaa.

Psoriaasiartriittipotilailla ei ole tehty tutkimusta, jossa olisi käytetty Enbrel-valmisteen annostelua 50 mg kerran viikossa. Näytöt kerran viikossa annostelun tehosta tässä potilasryhmässä perustuvat selkärankareumapotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuun tietoon.

Aikuiset selkärankareumapotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa selkärankareumassa tutkittiin kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa verrattiin Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelua lumelääkkeeseen. Tutkimuksiin osallistui 401 potilasta. Näistä potilaista 203 hoidettiin Enbrel-valmisteella. Näistä kolmesta tutkimuksesta laajimpaan (n = 277) osallistuneet potilaat olivat iältään

18–70-vuotiaita ja he sairastivat aktiivista selkärankareumaa, joka oli määritelty VAS-kipumittarilla asteikolla ≥ 30 (mm) mitattaessa keskimääräistä aamujäykkyyden kestoa ja voimakkuutta. Tämän lisäksi potilaalla piti olla ≥ 30 VAS-asteikon pistettä vähintään kahdessa seuraavista kolmesta parametrasta: potilaan kokonaisarvio omasta tilastaan, yöllinen selkäkipu ja selkäkipu kokonaisuudessaan ja keskiarvo kymmenestä Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) -toimintakykyindeksin kysymyksestä. Potilaiden anti-reumaattista, tulehduskipu- ja kortikosteroidilääkitystä voitiin jatkaa muuttumattomilla annoksilla. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden selkäranka oli täysin jäykistynyt. Enbrel 25 mg (annos perustuu nivelreumapotilailla tehtyihin annos-vastetutkimuksiin) tai lumelääke annosteltiin 138 potilaalle ihonalaisesti kahdesti viikossa kuuden kuukauden ajan.

Tehon primaarimittarina (ASAS 20) pidettiin ≥ 20 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) -kriteeristä (potilaan kokonaisarvio, selkäkipu, BASFI ja tulehdus) ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista. ASAS 50- ja 70 -vasteissa käytettiin vastaavia kriteerejä: ASAS 50 -vasteessa vähintään 50 % parantuminen tai ASAS 70 -vasteessa vähintään 70 % parantuminen.

Lumelääkkeeseen verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin merkitsevästi enemmän parantumisia ASAS 20-, ASAS 50- ja ASAS 70 -vasteissa niinkin varhaisessa vaiheessa kuin 2 viikkoa hoidon aloituksesta.

Selkärankareumaa sairastavien potilaiden vasteet lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa		
	Prosenttia potilaista	
Selkärankareumavaste	Lumelääke n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 viikkoa	22	46 ^a
3 kuukautta	27	60 ^a
6 kuukautta	23	58 ^a
ASAS 50		
2 viikkoa	7	24 ^a
3 kuukautta	13	45 ^a
6 kuukautta	10	42 ^a
ASAS 70		
2 viikkoa	2	12 ^b
3 kuukautta	7	29 ^b
6 kuukautta	5	28 ^b
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. lumelääke		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. lumelääke		

Osalla Enbrel-valmistetta saaneilla selkärankareumapotilailla kliininen vaste oli todettavissa ensimmäisen käynnin aikana (2 viikkoa) ja vaste säilyi koko 6 kuukauden hoidon ajan. Vasteet olivat potilailla samanlaiset riippumatta siitä, käytettiinkö muuta samanaikaista lääkitystä.

Samanlaiset tulokset saatiin kahdesta pienemmästä selkärankareumatutkimuksesta.

Neljännessä tutkimuksessa verrattiin Enbrel 50 mg kerran viikossa annostelun (annettiin kahtena 25 mg:n ihonalaisena injektiona) ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelun turvallisuutta ja tehoa. Tähän kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 356 selkärankareumapotilasta. Turvallisuus- ja tehoprofiilit olivat samanlaiset Enbrel 50 mg kerran viikossa ja Enbrel 25 mg kahdesti viikossa annostelulla.

Aikuispotilaat, joilla on aksiaalinen spondylartriitti ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta

Tutkimus 1

Enbrel-valmisteen tehoa potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nr-AxSpa), arvioitiin satunnaistetussa 12 viikon lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksessa seurattiin 215 aikuispotilasta (modifioitu intent-to-treat-populaatio), jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ja jotka olivat iältään 18–49-vuotiaita). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit, mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä. Potilailla tuli myös olla riittämätön vaste tai huono sietokyky kahdelle tai useammalle tulehduskipulääkkeelle (NSAID).

Kaksoissokkojakson aikana potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Tehon primaarimittarina (ASAS 40) pidettiin 40 %:n paranemaa vähintään kolmessa neljästä ASAS-kriteeristä ja sitä, että neljännessä kriteerissä ei tapahtunut huononemista.

Kaksoissokkojaksoa seurasi avoin jakso, jonka aikana kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta 50 mg viikossa jopa 92 lisäviikon ajan. Risti-suoliluunivelen ja selkärangan magneettikuvaus suoritettiin, jotta voitaisiin arvioida tulehdusta lähtötilanteessa ja viikolla 12 ja 104.

Lumelääkehoitoon verrattuna Enbrel-hoidolla saavutettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ASAS 40, ASAS 20 ja ASAS 5/6 -vasteet. Myös ASAS-remission ja BASDAI 50 -arvon saavutti merkittävästi suurempi osa näistä potilaista. Viikon 12 tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tehovaste lumelääkekontrolloidussa nr-AxSpa-tutkimuksessa: päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus

Kaksoissokkoutetut kliiniset vasteet viikolla 12	Lumelääke n = 106–109*	Enbrel n = 103–105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS osittainen remissio	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Jotkut potilaat eivät antaneet täydellisiä tietoja kaikista päätetapahtumista.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ ja c: $< 0,05$; p-arvot Enbrel-valmistetta ja lumelääkettä verrattaessa.

Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla havaittiin viikolla 12 tilastollisesti merkitsevää paranemista magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä (SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Vakioitu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 3,8 Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla ($n = 95$) ja 0,8 lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla ($n = 105$) ($p < 0,001$). Viikolla 104 kaikilla Enbrel-valmisteella hoidetuilla potilailla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli magneettikuvauksella mitatussa risti-suoliluunivelen SPARCC-pistemäärässä 4,64 ($n = 153$) ja selkärangan SPARCC-pistemäärässä 1,40 ($n = 154$).

Muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli tilastollisesti merkitsevästi parempi Enbrel-valmisteella kuin lumelääkkeellä suurimmassa osassa terveyteen liittyvistä elämänlaatuarvioinneista ja fyysisen toimintakyvyn arvioinneista mukaan lukien BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D -kokonaisindeksi ja SF-36 mittarin fyysisen toimintakyvyn komponentti.

Enbrel-valmistetta saaneiden nr-AxSpa-potilaiden kliininen vaste oli havaittavissa ensimmäisen käynnin aikana (viikon 2 kohdalla) ja vaste säilyi 2 hoitovuoden ajan. Terveyteen liittyvän elämänlaadun ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen säilyivät myös koko kahden hoitovuoden ajan. Mitään uusia turvallisuuslöydöksiä ei ilmennyt 2 vuoden aikana. Viikolla 104 selkärangan röntgentutkimuksessa 8 potilasta olivat edenneet mukaillun New Yorkin radiologisen luokittelun mukaan pistemäärissä bilateraaliseen luokkaan 2, mikä viittaa aksiaaliseen spondylartriittiin.

Tutkimus 2

Enbrel-hoidon lopettamista ja jatkamista potilailla, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (nrAxSpa) ja joiden vaste oli riittämätön (inaktiivinen tauti, joka oli määritelty sairauden aktiivisuutta C-reaktiivisen proteiinin perusteella kuvaavina ASDAS-CRP-pisteinä [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactive protein (CRP)] alle 1,3), arvioitiin avoimessa, faasin 4, kolmen jakson monikeskustutkimuksessa 24 hoitoviikon jälkeen.

Tutkimuksessa oli mukana 209 aikuispotilasta, jotka sairastivat aktiivista aksiaalista spondylartriittia ilman radiografista näyttöä selkärankareumasta (ikä 18–49 vuotta). Heidät määriteltiin potilaiksi, jotka täyttivät ASAS:n aksiaalista spondylartriittia koskevat luokittelukriteerit (mutteivät selkärankareumaa koskevia modifioituja New Yorkin kriteerejä), joilla oli magneettikuvauslöydöksiä (magneettikuvauksessa aktiivinen tulehdus, joka viittaa voimakkaasti spondylartriittiin liittyvään sakroiliittiin) ja/tai positiivinen hsCRP (joksi määritelty herkän C-reaktiivisen proteiinin [hsCRP] pitoisuus > 3 mg/l) sekä aktiivisia oireita, joiksi määriteltiin seulontakäynnillä ASDAS CRP -pisteet vähintään 2,1. Nämä potilaat saivat ensimmäisessä jaksossa 24 viikon ajan avointa Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain sekä vakaata peruslääkitystä tulehduskipulääkkeillä optimaalisesti siedettynä tulehdusta hillitsevänä annostuksena. Potilailla piti olla myös riittämätön vaste kahteen tai useampaan tulehduskipulääkkeeseen tai he eivät sietäneet näitä. Viikon 24 aikapisteessä 119 (57 %) potilaalla oli inaktiivinen sairaus, joten he jatkoivat toiseen jaksoon, joka oli 40 viikkoa kestävä hoidon lopetusvaihe, jossa potilaat lopettivat etanerseptin käytön. Perushoitona käytetty tulehduskipulääkitys kuitenkin jatkui. Tehon primaarimittari oli sairauden paheneminen (määriteltiin sairauden aktiivisuutta laskon [ESR] perusteella kuvaavina ASDAS-ESR-pisteinä vähintään 2,1) Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana. Potilaat, joiden sairaus paheni, jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan (kolmas jakso).

Toisessa jaksossa niiden potilaiden osuus, joilla oli ≥ 1 sairauden paheneminen, lisääntyi 22 %:sta (25/112) viikon 4 aikapisteessä 67 %:iin (77/115) viikon 40 aikapisteessä. Sairaus paheni jossakin aikapisteessä Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeisten 40 viikon aikana kaikkiaan 75 %:lla (86/115) potilaista.

Tutkimuksen 2 keskeinen toissijainen tavoite oli arvioida sairauden pahenemiseen kuluva aikaa Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen sekä lisäksi verrata sairauden pahenemiseen kuluva aikaa niihin tutkimuksen 1 potilaisiin nähden, jotka täyttivät tutkimuksen 2 hoidon lopettamista koskevaan vaiheeseen mukaan tulon edellytykset ja jatkoivat Enbrel-hoitoa.

Sairauden pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kuluneen ajan mediaani oli 16 viikkoa (95 %:n luottamusväli: 13–24 viikkoa). Alle 25 %:lla tutkimuksen 1 potilaista, joiden hoitoa ei lopetettu, sairaus paheni 40:tä viikkoa vastaavana ajanjaksona, kuten tutkimuksen 2 toisessa jaksossa. Sairauden pahenemiseen kulunut aika oli tilastollisesti merkitsevästi lyhyempi tutkittavilla, jotka lopettivat Enbrel-hoidon (tutkimus 2), verrattuna jatkuvaa etanerseptihoitoa saaneisiin tutkittaviin (tutkimus 1), $p < 0,0001$.

Niistä 87 potilaasta, jotka tulivat mukaan kolmanteen jaksoon ja jatkoivat Enbrel-hoitoa 50 mg:n annoksina viikoittain 12 viikon ajan, 62 %:lla (54/87) tauti rauhoittui inaktiiviseksi, ja näistä 50 %:lla taudin rauhoittuminen tapahtui 5 viikon kuluessa (95 %:n luottamusväli: 4–8 viikkoa).

Aikuiset läiskäpsoriaasipotilaat

Enbrel-valmistetta suositellaan käytettäväksi kohdan 4.1 käyttöaiheiden mukaisesti. Kohderyhmän potilaat, joiden ei katsottu saavuttaneen vastetta, eivät joko saavuttaneet riittävää vastetta (PASI < 50 tai PGA vähemmän kuin ”hyvä”) tai heidän tautinsa paheni hoidon aikana. Näille potilaille annettiin systeemihoitoa riittävällä annoksella tarpeeksi pitkän ajan, jotta vaste vähintään yhdelle kolmesta mainitusta systeemihoidosta voitiin arvioida.

Suoria tehovertailututkimuksia Enbrel-valmisteen tehon ja muiden systeemihoitojen välillä ei ole tehty potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea psoriaasi (saaneet vasteen muille systeemihoidoille). Sen sijaan Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin neljässä satunnaistetussa

lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Ensisijaisena päätetapahtumana kaikissa neljässä tutkimuksessa oli selvittää kustakin ryhmästä niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat 12 viikossa PASI 75 -indeksin (vähintään 75 % parannus lähtötason PASI-pisteisiin).

Tutkimus 1, joka oli vaiheen II -tutkimus, suoritettiin potilailla, jotka olivat vähintään 18-vuotiaita ja joilla oli aktiivinen, mutta kliinisesti vakaa läiskäpsoriaasi (≥ 10 % vartalon pinta-alasta). Satakaksitoista (112) potilasta hajautettiin saamaan Enbrel-valmistetta 25 mg (n = 57) tai lumelääkettä (n = 55) kahdesti viikossa 24 viikon ajan.

Tutkimuksessa 2 seurattiin 652 kroonista läiskäpsoriaasipotilasta samoilla kriteereillä kuin ensimmäisessä tutkimuksessa. Tämän lisäksi potilaiden PASI (Psoriaasialue- ja vaikeusasteindeksi) -pisteiden piti olla tutkimuksen sisäänottovaiheessa vähintään 10. Enbrel-valmistetta annettiin seuraavanlaisin annostuksin: 25 mg kerran viikossa, 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kahdesti viikossa kuutena peräkkäisenä kuukautena. Potilaat saivat 12 ensimmäisen kaksoissokkotutkimusviikon aikana lumelääkettä tai Enbrel-valmistetta yhdellä edellä mainituista kolmesta annostuksesta. 12 hoitoviikon jälkeen lumelääkeryhmässä olevat potilaat aloittivat sokkoutetun Enbrel-hoidon (25 mg kahdesti viikossa). Potilaat, jotka olivat aktiivihoitoryhmissä, jatkoivat alkuperäisellä satunnaistetulla annostuksella 24 viikkoon asti.

Tutkimuksessa 3 seurattiin 583 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksessa 2. Tutkimuksessa mukana olleet potilaat saivat Enbrel-valmistetta joko 25 mg tai 50 mg tai lumelääkettä kahdesti viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 25 mg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa vielä 24 viikkoa.

Tutkimuksessa 4 seurattiin 142 potilasta, jotka valittiin tutkimukseen samoilla kriteereillä kuin tutkimuksissa 2 ja 3. Tässä tutkimuksessa olevat potilaat saivat 50 mg Enbrel-valmistetta tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 50 mg Enbrel-valmistetta kerran viikossa toiset 12 viikkoa.

Tutkimuksessa 1 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti merkitsevästi korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (30 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Viikolla 24 Enbrel-valmisteella hoidetusta ryhmästä 56 % potilaista saavutti PASI 75 -vasteen, kun taas lumelääkeryhmässä vastaava määrä oli 5 %. Tutkimusten 2, 3 ja 4 avaintulokset on esitetty alla.

Psoriaasipotilaiden vasteet tutkimuksissa 2, 3 ja 4

Vaste (%)	-----Tutkimus 2-----				-----Tutkimus 3-----			-----Tutkimus 4-----			
	Lume- lääke n = 166 vk 12	-----Enbrel-----				Lume- lääke n = 193 vk 12	-----Enbrel----		Lume- lääke n = 46 vk 12	-----Enbrel-----	
		25 mg BIW		50 mg BIW			25 mg BIW	50 mg BIW		50 mg QW	50 mg QW
		n = 16 vk 12	n = 16 vk 24 ^a	n = 16 vk 12	n = 16 vk 24 ^a		n = 196 vk 12	n = 196 vk 12		n = 96 vk 12	n = 90 vk 24 ^a
PASI 50	14	58 *	70	74 *	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34 *	44	49 *	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , puhdas tai melkein puhdas	5	34 *	39	49 *	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ lumelääkkeeseen verrattuna

- a. Viikolla 24 tutkimuksissa 2 ja 4 ei tehty tilastollista vertailua lumelääkkeeseen, koska alkuperäinen lumelääkeryhmä sai Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa viikosta 13 viikkoon 24.
- b. Dermatologist Static Global Assessment. Puhdas tai melkein puhdas määritelmä 0 tai 1 skaalalla 0–5.

Enbrel-valmistetta saavilla läiskäpsoriaasipotilailla todettiin merkittävä vaste ensikäynnillä (2 viikkoa) lumelääkkeeseen verrattuna ja se säilyi koko 24 hoitoviikon ajan.

Tutkimukseen 2 kuului myös ajanjakso, jolloin potilailta, jotka saavuttivat vähintään 50 % PASI-indeksiparannuksen viikolla 24, lopetettiin hoito. Potilaita seurattiin tänä aikana mahdollisen rebound-ilmion ($\text{PASI} \geq 150$ % lähtötasosta) ja relapsin (vähintään puolet lähtötason ja viikon 24 välillä saavutetusta parantumisesta menetetty) vuoksi. Kyseisen ajanjakson aikana psoriaasin oireet palasivat vähitellen (keskiarvoaika taudin relapsiin 3 kuukautta). Taudin uudelleen aktivoitumista tai psoriaasikseen viittaavia vakavia haittavaikutuksia ei ilmennyt. Tutkimustulokset tukivat Enbrel-hoidon uudelleen aloittamista potilailla, jotka alun perin saavuttivat vasteen hoidolle.

Tutkimuksessa 3 suurimmalla osalla potilaista, jotka oli alun perin satunnaistettu saamaan Enbrel-valmistetta 50 mg kahdesti viikossa ja joiden annostusta vähennettiin viikolla 12 annostukseen 25 mg kahdesti viikossa, säilyi PASI 75 -vaste viikon 36 loppuun asti. Niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 25 mg kahdesti viikossa koko tutkimuksen ajan, PASI 75-vaste parani koko ajan viikolta 12 viikolle 36.

Tutkimuksessa 4 Enbrel-valmisteella hoidettu ryhmä saavutti korkeamman PASI 75 -vasteen viikolla 12 (38 %) kuin ryhmä, joka sai lumelääkettä (2 %) ($p < 0,0001$). Vaste parani koko ajan niillä potilailla, jotka saivat Enbrel-valmistetta 50 mg kerran viikossa koko tutkimuksen ajan. Viikolla 24 PASI 75 -vasteen saavutti 71 % näistä potilaista.

Enimmillään 34 kuukautta kestäneissä pitkäaikaisissa avoimissa tutkimuksissa, joissa Enbrel-valmistetta annettiin ilman taukoja, kliiniset vasteet säilyivät ja turvallisuustulokset olivat verrannollisia lyhytaikaisista tutkimuksista saatuihin tuloksiin.

Kliinisen tutkimustiedon analysoinnissa ei ilmennyt sellaisia perussairauden piirteitä, joiden perusteella voidaan valita sopivin annostusvaihtoehto (jaksottainen tai säännöllinen). Tästä johtuen jaksottaisen tai säännöllisen hoitovaihtoehdon valinta tulee perustua lääkärin harkintaan ja potilaan yksilöllisiin tarpeisiin.

Enbrel-vasta-aineet

Etanerseptin vasta-aineita on löydetty joidenkin etanerseptillä hoidettujen henkilöiden seerumista. Nämä vasta-aineet ovat olleet ei-neutraloivia ja yleensä ohimeneviä. Vasta-aineiden muodostuksen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei vaikuta olevan korrelaatiota.

12 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hyväksyttyä etanerseptiannosta, kumulatiivinen anti-etanerseptin vasta-aineiden määrä oli noin 6 % nivelreumaa sairastaneilla ja vastaavasti 7,5 % psoriaasiartriittia, 2 % selkärankareumaa, 7 % läiskäpsoriaasia, 9,7 % läiskäpsoriaasia sairastaneilla lapsilla sekä 4,8 % juveniilia idiopaattista artriittia sairastaneilla.

Pisimmillään 3,5 vuotta kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa niiden potilaiden osuus, joille kehittyi vasta-aineita etanerseptille, lisääntyi ajan myötä odotetusti. Vasta-aineiden muodostuminen oli kuitenkin luonteeltaan ohimenevää ja niitä havaittiin tyypillisesti alle 7 %:lla nivelreumaa ja psoriaasia sairastavista.

Psoriaasipotilailla tehdyssä pitkäaikaistutkimuksessa, jossa annettiin 50 mg etanerseptia kahdesti viikossa 96 viikon ajan, vasta-aineita todettiin kunakin arviointiajankohtana korkeintaan noin 9 %:lla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tutkittiin kaksiosaisessa tutkimuksessa 69:llä taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavalla lapsella, joilla oli monentyypistä taudin puhkeamisvaiheen juveniilia idiopaattista artriittia (polyartriittia, oligoartriittia, yleisoireista artriittia). Tutkimukseen otettiin 4–17-vuotiaita potilaita, joilla oli kohtalainen tai erittäin aktiivinen taudinkulultaan polyartikulaarinen juveniili idiopaattinen artriitti, johon metotreksaatti ei tehonnut tai jotka eivät sietäneet sitä. Potilaille annosteltiin vakioannos yhtä ei-steroidista tulehduskipulääkettä ja/tai prednisonia ($< 0,2$ mg/kg päivässä tai enintään 10 mg). Tutkimuksen ensimmäisessä osassa kaikki potilaat saivat Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa ihonalaisesti 0,4 mg/kg (enintään 25 mg/annos). Tutkimuksen toisessa osassa potilaat, joilla todettiin kliininen vaste 90 päivän kuluttua hoidon alkamisesta, satunnaistettiin jatkamaan Enbrel-hoitoa tai saamaan lumelääkettä neljän kuukauden ajan ja taudin pahenemista arvioitiin. Vaste mitattiin ACR Pedi 30:llä, jossa vasteeksi katsotaan ≥ 30 % paraneminen vähintään kolmessa kuudesta ja ≥ 30 % paheneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä, joita ovat mm. aktiivisten nivelten määrä, liikuntarajoitteisuus, lääkärin ja potilaan/vanhempien yleisarviot (PGA), toimintakyvyn arvio sekä lasko. Taudin pahenemiskriteerejä olivat ≥ 30 % paheneminen kolmessa kuudesta JRA:n pääkriteeristä ja 30 % paraneminen korkeintaan yhdessä kuudesta JRA:n pääkriteeristä sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä.

Tutkimuksen ensimmäisessä osassa 51:llä 69:stä (74 %) potilaasta todettiin kliininen vaste ja nämä siirtyivät tutkimuksen toiseen osaan. Tutkimuksen toisessa osassa tauti paheni 6 potilaalla 25:stä (24 %), kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla tauti paheni 20:lla 26:sta (77 %) ($p = 0,007$).

Mediaaniaika tutkimuksen toisen osan alusta, taudin pahenemiseen oli ≥ 116 päivää Enbrel-valmistetta saaneilla potilailla ja 28 päivää lumelääkettä saaneilla potilailla. Osa tutkimuksen toiseen osaan siirtyneistä Enbrel-valmistetta saaneista potilaista, joilla kliininen vaste oli todettu 90 päivän kuluttua tutkimuksen alkamisesta, parani edelleen kolmannen ja seitsemannen kuukauden välisenä aikana, mutta lumelääkettä saaneet potilaat eivät osoittaneet paranemista.

Edellä mainitun tutkimuksen pediatrisista potilaista 58 osallistui avoimeen, turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen, jossa he käyttivät Enbrel-valmistetta jopa 10 vuotta. Potilaat olivat tutkimuksen aloittaessaan vähintään 4-vuotiaita. Vakavien haittatapahtumien ja vakavien infektioiden määrät eivät lisääntyneet pitkän altistuksen seurauksena.

Enbrel-monoterapian ($n = 103$), Enbrel-valmisteen ja metotreksaatin yhdistelmän ($n = 294$) ja metotreksaatti-monoterapian ($n = 197$) pitkäaikaista turvallisuutta arvioitiin enintään 3 vuoden ajan aineistosta, johon kuului 594 juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa lasta (iältään 2–18 vuotta), joista 39 oli 2–3-vuotiaita. Infektioita raportoitiin kaiken kaikkiaan yleisemmin etanerseptiä kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla (3,8 vs. 2 %), ja etanerseptin käyttöön liittyvät infektiot olivat vaikea-asteisempia.

Toisessa avoimessa, yksihauraisessa tutkimuksessa ($n = 127$) potilaat, joilla oli joko laajeneva oligoartriitti (yhteensä 60 potilasta: 15 iältään 2–4-vuotiaita, 23 iältään 5–11-vuotiaita ja 22 iältään 12–17-vuotiaita), entesiittiin liittyvä artriitti (38 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita) tai psoriaasiartriitti (29 potilasta, iältään 12–17-vuotiaita), saivat 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa 12 viikon ajan. Suurin osa juveniilin idiopaattisen artriitin jokaisen alatyypin potilaista saavutti ACR Pedi 30 -vasteen sekä kliinistä paranemista koskevien toissijaisten päätemuuttujien, kuten aritavien nivelten määrän sekä lääkärin tekemän yleisarvion, suhteen. Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen muiden juveniilia idiopaattista artriittia koskeneiden tutkimusten kanssa.

Kantatutkimuksen 127 potilaasta 109 potilasta osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, ja heitä seurattiin vielä 8 vuoden ajan eli yhteensä enintään 10 vuoden ajan. Jatkotutkimuksen päättyessä 84 potilasta 109 potilaasta (77 %) oli ollut tutkimuksessa mukana sen loppuun saakka; 27 (25 %) käytti Enbrel-valmistetta aktiivisesti, seitsemän (6 %) oli lopettanut hoidon sairauden vähäisyyden/inaktiivisuuden vuoksi, viisi (5 %) oli aloittanut Enbrel-hoidon uudelleen lopetettuaan sen aiemmin, ja 45 potilasta (41 %) oli lopettanut Enbrel-valmisteen käytön (mutta pysyi seurannassa);

25 potilasta 109 potilaasta (23 %) oli vetäytynyt tutkimuksesta pysyvästi. Kantatutkimuksessa saavutettu kliinisen tilan paraneminen oli yleensä säilynyt kaikkien tehon päätemuuttujien osalta koko seurantajakson ajan. Enbrel-valmistetta aktiivisesti käyttäneillä potilailla oli mahdollisuus siirtyä valinnaiseen jaksoon, jossa hoito lopetettiin ja aloitettiin uudelleen kerran jatkotutkimuksen aikana tutkijan kliinisestä vasteesta tekemän arvion perusteella. Hoidon lopettamista koskeneeseen jaksoon tuli mukaan 30 potilasta. 17 potilaalla raportoitiin sairauden paheneminen (joksi määriteltiin kuudesta ACR Pedi -komponentista vähintään kolmen huononeminen ≥ 30 % ja lopuista komponentista enintään yhden paraneminen ≥ 30 % sekä vähintään kaksi aktiivista niveltä); sairauden pahenemiseen Enbrel-hoidon lopettamisen jälkeen kulunut aika (mediaani) oli 190 päivää. 13 potilasta sai hoitoa uudelleen, ja hoidon lopettamisesta sen uudelleen aloittamiseen kuluneen ajan (mediaani) arvioitiin olleen 274 päivää. Koska datapisteitä oli vähän, näitä tuloksia on tulkittava varoen.

Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kantatutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu, miten edelleen jatkettu Enbrel-hoito vaikuttaa niillä potilailla, joilla vastetta ei todettu kolmen kuukauden kuluessa Enbrel-hoidon alkamisesta. Tutkimuksia ei myöskään ole tehty Enbrel-valmisteen suositusannoksen pienentämisen vaikutuksista pitkäaikaisen käytön jälkeen juveniilia idiopaattista artriittia sairastavilla potilailla.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteen tehoa tutkittiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 211 lapsipotilaalla, jotka olivat iältään 4–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa läiskäpsoriaasia (määritelty sPGA ≥ 3 , BSA ≥ 10 % vartalon pinta-alasta ja PASI ≥ 12 -kriteereillä). Tutkimukseen mukaan otetuille potilaille oli aikaisemmin annettu valohoitoa tai systeemistä hoitoa tai vaste paikallishoidoilla oli ollut riittämätön.

Potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg) tai lumelääkettä kerran viikossa 12 viikon ajan. Viikolla 12 useampi Enbrel-haaraan kuin lumelääkehaaraan satunnaistetuista potilaista sai suotuisan vasteen (esim. PASI 75).

Läiskäpsoriaasia sairastavien lasten tulokset 12 viikon kohdalla

	Enbrel 0,8 mg/kg kerran viikossa (n = 106)	Lumelääke (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA ”clear” tai ”minimal”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Lyhenne: sPGA – static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ verrattuna lumelääkkeeseen

12 viikon kaksoissokkoutetun jakson jälkeen kaikille potilaille annettiin 0,8 mg/kg Enbrel-valmistetta (enintään 50 mg/annos) kerran viikossa seuraavat 24 viikkoa. Avoimen jakson aikana todetut vasteet olivat samankaltaiset kuin kaksoissokkojakson aikana havaitut.

Satunnaistetun lopetusvaiheen aikana merkitsevästi useampi potilas, joka oli uudelleen satunnaistettu lumelääkkeelle, sai relapsin (PASI 75 -vasteen menetys) verrattuna potilaisiin, jotka oli uudelleen satunnaistettu Enbrel-valmisteelle. Jatkohoidossa vasteet säilyivät 48 viikkoon asti.

Kerran viikossa annettavan 0,8 mg/kg Enbrel-valmisteen (enintään 50 mg/annos) pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa jatkotutkimuksessa, jossa oli mukana 181 läiskäpsoriaasia sairastavaa lapsipotilasta, enintään kahden vuoden ajan yllä mainitun 48 viikon lisäksi. Pitkäaikainen kokemus Enbrel-valmisteesta oli yleisesti verrattavissa alkuperäisestä 48 viikon mittaisesta tutkimuksesta saatuun kokemukseen eikä uusia turvallisuuslöydöksiä ilmaantunut

5.2 Farmakokinetiikka

Etanerseptin seerumiarvoja on tutkittu ELISA-menetelmällä (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), joka saattaa tunnistaa ELISA:lle herkkiä hajoamistuotteita sekä kantayhdisteen.

Imeytyminen

Etanersepti imeytyy hitaasti ihonalaisesta injektiokohdasta ja huippupitoisuus saavutetaan noin 48 tuntia kerta-annoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on 76 %. Kahdesti viikossa tapahtuvan annon yhteydessä vakaan tilan pitoisuuksien odotetaan olevan noin kaksinkertaiset kerta-annoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Annettaessa kerta-annoksena 25 mg Enbrel-valmistetta ihon alle, keskimääräiset huippupitoisuudet seerumissa terveillä vapaaehtoisilla olivat $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml ja pitoisuuskäyrän alainen alue oli $235 \pm 96,6$ mikrog•h/ml.

Annostuksella 50 mg kerran viikossa nivelreumapotilaiden (n = 21) keskiarvoiset seerumipitoisuusprofiilit vakaassa tilassa olivat C_{max} 2,4 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l ja osittainen AUC 297 mgh/l. Annostuksella 25 mg kahdesti viikossa (n = 16) vastaavat luvut olivat 2,6 mg/l, 1,4 mg/l ja 316 mgh/l. Avoimessa kahden hoidon vaihtovuoroisessa tutkimuksessa (crossover study), etanerseptiä annettiin kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille. 50 mg injektio todettiin biologisesti samanarvoiseksi kahden samanaikaisesti annetun 25 mg:n injektion kanssa.

Selkärankareumapotilailla tehdyissä populaatiofarmokokineettisissä analyyseissä oli etanerseptin vakaan tilan AUC 466 mikrog•h/ml, kun 50 mg Enbrel-valmistetta annettiin kerran viikossa (n = 154) ja 474 mikrog•h/ml, kun 25 mg Enbrel-valmistetta annettiin kahdesti viikossa (n = 148).

Jakautuminen

Etanerseptin pitoisuus-aikakäyrää kuvaamaan tarvitaan biekspontiaalinen käyrä. Etanerseptin keskeinen jakautumistilavuus on 7,6 l, ja vakaan tilan jakautumistilavuus on 10,4 l.

Eliminaatio

Etanersepti poistuu hitaasti elimistöstä. Puoliintumisaika on pitkä, noin 70 tuntia. Puhdistuma on nivelreumapotilailla noin 0,066 l/h, mikä on jonkin verran alhaisempi kuin mikä on terveillä vapaaehtoisilla todettu 0,11 l/h. Lisäksi Enbrel-valmisteen farmakokinetiikka on samanlainen nivelreuma- selkärankareuma- ja läiskäpsoriaasipotilailla.

Miesten ja naisten välillä ei näytä olevan farmakokineettistä eroa.

Lineaarisuus

Suhdetta annokseen ei ole tutkittu muodollisesti mutta puhdistuman saturaatiota ei näytä tapahtuvan käytetyllä annosalueella

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikka radioaktiivisuutta todetaan virtsassa annettaessa radioaktiivisesti merkittyä etanerseptiä potilaille ja vapaaehtoisille, etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Etanerseptin pitoisuuksien suurenemista ei todettu potilailla, joilla oli akuutti maksan vajaatoiminta. Maksan vajaatoiminnassa ei annostuksen muuttamisen pitäisi olla tarpeen.

Läikkäät

Vanhuuden merkitystä tutkittiin etanerseptin seerumipitoisuuksien väestöfarmakokineettisessä analyysissä. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden arviot 65–87-vuotiailla potilailla olivat samanlaiset kuin alle 65-vuotiailla.

Pediatriset potilaat

Juveniilia idiopaattista artriittia sairastavat lapsipotilaat

Enbrel-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 69 taudinkulultaan polyartikulaarista juveniilia idiopaattista artriittia sairastavaa potilasta (4–17-vuotiaita), jotka saivat 0,4 mg/kg Enbrel-valmistetta kahdesti viikossa kolmen kuukauden ajan. Seerumipitoisuusprofiilit olivat samanlaiset kuin aikuisilla nivelreumapotilailla. Nuorimmilla (4-vuotiailla) lapsilla puhdistuma oli pienempi (suurempi puhdistuma suhteutettuna painoon) kuin vanhemmilla (12-vuotiailla) lapsilla ja aikuisilla. Annosta suhteutettaessa vanhemmilla (10–17-vuotiailla) lapsilla seerumitasot ovat lähes samat kuin aikuisilla. Nuoremmilla lapsilla tasot ovat huomattavasti alhaisemmat.

Läiskäpsoriaasia sairastavat lapsipotilaat

Läiskäpsoriaasia sairastaville lapsipotilaille (4–17-vuotiaat) annettiin 0,8 mg/kg (korkeintaan 50 mg/annos) etanerseptiä kerran viikossa 48 viikkoon asti. Vakaan tilan keskipitoisuudet seerumissa olivat 1,6–2,1 mikrog/ml viikoilla 12, 24 ja 48. Nämä keskipitoisuudet läiskäpsoriaasia sairastavilla lapsipotilailla olivat samanlaiset kuin juveniilia idiopaattista artriittia sairastavien lapsipotilaiden, joita oli hoidettu 0,4 mg/kg etanerseptillä kahdesti viikossa, enintään 50 mg:n viikkoannoksella. Nämä keskipitoisuudet olivat samanlaisia kuin aikuisilla läiskäpsoriaasipotilailla, joita oli hoidettu 25 mg etanerseptillä kahdesti viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enbrel-valmisteen toksikologisissa tutkimuksissa ei todettu annosta rajoittavaa eikä kohde-elintoksisuutta. Enbrel katsottiin ei-genotoksiseksi *in vitro* ja *in vivo* tehdyissä tutkimussarjoissa. Karsinogeenisyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tavanomaisia ei ole tehty Enbrel-valmisteella, koska sille kehittyy neutraloivia vasta-aineita jyrksijöillä.

Enbrel ei aiheuttanut kuolleisuutta tai huomattavaa toksisuutta hiirillä tai rotilla, kun 2000 mg/kg annettiin ihonalaisesti tai 1000 mg/kg suonensisäisesti. Enbrel ei aiheuttanut annosta rajoittavaa tai kohde-elintoksisuutta apinoilla, kun niille annettiin ihonalaisesti annos (15 mg/kg) kahdesti viikossa 4 tai 26 viikon ajan. Tällä annostuksella systeeminen altistus AUC:n perusteella oli vähintään 27-kertainen ihmisen suositeltuun terapeutiseen annokseen (25 mg) nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Natriumkloridi
L-arginiinihydrokloridi
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C. Ei saa jäätyä.

Enbrel voidaan säilyttää alle 25 °C lämpötilassa yhden enintään neljän viikon jakson ajan, minkä jälkeen sitä ei enää voi laittaa jääkaappiin. Enbrel on hävitettävä, jos sitä ei käytetä neljän viikon kuluessa siitä, kun se on otettu jääkaapista.

Pidä säiliöt ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

25 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

Säiliöön, jota käytetään annostelulaitteessa, on integroitu 25 mg:n Enbrel esitäytetty ruisku. Säiliön sisällä oleva esitäytetty ruisku on valmistettu kirkkaasta tyyppin 1 lasista, ja ruiskussa on kiinteä ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27 G:n neula, jäykkä neulansuojus ja kumitulppa. Esitäytetyn ruiskun jäykkä neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia). Ks. kohta 4.4.

Pakkauksessa on 4, 8 tai 24 Enbrel-säiliötä sekä 8, 16 tai 48 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

50 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

Säiliöön, jota käytetään annostelulaitteessa, on integroitu 50 mg:n Enbrel- esitäytetty ruisku. Säiliön sisällä oleva esitäytetty ruisku on valmistettu kirkkaasta tyyppin 1 lasista, ja ruiskussa on kiinteä ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27 G:n neula, jäykkä neulansuojus ja kumitulppa. Esitäytetyn ruiskun jäykkä neulansuojus sisältää kuivatettua luonnonkumia (lateksia). Ks. kohta 4.4.

Pakkauksessa on 2, 4 tai 12 Enbrel-säiliötä sekä 4, 8 tai 24 alkoholipyyhettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Enbrel-valmisteen tulee olla huoneenlämpöinen pistettäessä (pidä huoneenlämmössä 15–30 minuuttia). Neulansuojusta ei saa poistaa säiliön lämmitessä huoneenlämpöiseksi. Tarkastusikkunasta katsoen liuoksen tulee olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön, vaaleankeltainen tai vaaleanruskea, ja se voi sisältää pieniä valkoisia tai lähes läpinäkyviä proteiinihiukkasia.

Yksityiskohtaiset ohjeet Enbrel-säiliön valmistelusta ja valmisteen antamisesta löytyvät pakkausselosteesta ja SMARTCLIC-laitteen käyttöoppaasta.

Tämä lääkevalmiste (säiliö annostelulaitteeseen) on kertakäyttöinen ja on tarkoitettu käytettäväksi vain SMARTCLIC-laitteen kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Enbrel 25 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

EU/1/99/126/027

EU/1/99/126/028

EU/1/99/126/029

Enbrel 50 mg injektioneste, liuos, säiliö annostelulaitteeseen

EU/1/99/126/030

EU/1/99/126/031

EU/1/99/126/032

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 3. helmikuuta 2000

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. marraskuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.4.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>