

მოკლე ანოტაცია- ენბრელი(რ) მიკლიცი , საინექციო ხსნარის შემცველი, გამოყენებისათვის მზა შპრიც-კალამი- 50მგ/მლ

ენბრელი(რ), საინექციო ხსნარის შემცველი, გამოყენებისათვის მზა შპრიც-კალამი- 50მგ/1მლ

(ვეტტერ ფარმა- გერმანია)

ფაიზერი - ბელგია

Pfizer PFE

მოკლე ანოტაცია:

Δ ეს პრეპარატი ექვემდებარება დამატებით მონიტორინგს. ეს სამკუთხედი შესაძლებელს გახდის უსაფრთხოების ახალი ინფორმაციის სწრაფ იდენტიფიკაციას. ნებისმიერი საეჭვო გვერდითი რეაქციის შესახებ ჯანდაცვის პესონალის მიერ უნდა ეცნობოს თურქეთის ფარმაკოლოგიური ზედამხედველობის ცენტრს (TÜFAM-ს). (იხილეთ თავი 4.8 გვერდითი მიოვლენების დარეპორტება)

1/ სამკურნალო პროდუქტის დასახელება:

ენბრელი(რ), მიკლიცი(რ), , საინექციო ხსნარის შემცველი, გამოყენებისათვის მზა შპრიც-კალამი- 50მგ/1მლ

2/ ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა:

აქტიური ნივთიერება:

ეტანერცეპტი 50მგ

ეტანერცეპტი არის ადამიანის სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის რეცეპტორის p75-Fc შერწყმული ცილა, წარმოებული რეკომბინანტული დნმ ტექნოლოგიით, მიღებული ადამიანის სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის რეცეპტორის p75 (TNFR2/p75) და ადამიანის IgG1-Fc პროტეინის კომბინაციით.

დამხმარე ნივთიერებები:

საქაროზა 10მგ/მლლ

ნატრიუმის ქლორიდი 5,8 მგ/ მლლ

ნატრიუმის ფოსფატის მონობაზური დიჰიდრატი 2,9 მგ/მლლ

ნატრიუმის ფოსფატის ორფუძიანი დიჰიდრატი 1,2 მგ/მლლ

დამატებითი დამხმარე ნივთიერების სანახავად იხილეთ პუნქტი 6.1

3/ ფარმაცევტული ფორმა:

გამოყენებისათვის მზა საინექციო ხსნარის შპრიც-კალამი

ხსნარი გამჭვირვალეა ოდნავ ოპალესცენტამდე, უფერო ყვითელი ან ყავისფერი ფერის. ის შეიძლება შეიცავდეს მცირე გამჭვირვალე ან თეთრ ცილის ნაწილაკებს.

4/ კლინიკური მახასიათებლები:

4.1 თერაპიული ჩვენებები

რევმატოიდული ართრიტი

ენბრელი გამოიყენება ცალკე (თუ არ არის უკუნაჩვენები) ან მეთოტრექსატთან ერთად აქტიური რევმატოიდული ართრიტის კონტროლისთვის მოზრდილებში, რომლებიც ადეკვატურად არ რეაგირებენ დაავადების მარეგულირებელ ანტირევმატულ საშუალებებზე, მათ შორის მეტოტრექსატზე.

ენბრელი შეიძლება დაინიშნოს მონოთერაპიის სახით მეტოტრექსატის მიმართ მიუღებლობის შემთხვევაში ან, როდესაც მეტოტრექსატით მკურნალობის გაგრძელება არ არის მიზანშეწონილი.

ენბრელი გამოიყენება მძიმე, აქტიური და პროგრესირებადი რევმატოიდული ართრიტის გასაკონტროლებლად მოზრდილებში, რომლებსაც ადრე არ მიუღიათ მეთოტრექსატით მკურნალობა.

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, რენტგენოლოგიური გაზომვის შედეგებმა აჩვენა, რომ დაავადებასთან დაკავშირებული სტრუქტურული დაზიანების პროგრესირება შენელებულია, როდესაც ენბრელი გამოიყენება ცალკე ან მეთოტრექსატთან ერთად.

არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტი

ენბრელი გამოიყენება

- პოლიართრიტის (რევმატოიდული ფაქტორი დადენითი ან უარყოფითის შემთხვევაში) და დიფუზური ოლიგოართრიტის მკურნალობის დროს, 2 წლის და ზემოთ ასაკის მქონე ბავშვებში და მოზარდებში, რომლებიც არ ექვემდებარებიან მეტოტრექსატას ზემოქმედებას ან არიან არატოლერანტულები აღნიშნული პრეპარატის მიმართ.
- ფსორიაზული ართრიტის მკურნალობის დროს, 12 წლის და ზემოთ ასაკის მოზარდებში, რომლებსაც არაადეკვატური რეაქცია აქვთ მეტოტრექსატზე ან არიან არატოლერანტულები აღნიშნული პრეპარატის მიმართ.
- იგი ნაჩვენებია ენთეზიტთან ასოცირებული ართრიტის სამკურნალოდ, 12 წლის და ზემოთ ასაკის მოზარდებში, რომლებსაც არაადეკვატური რეაქცია აქვთ ტრადიციული

თერაპიის მეთოდების მიმართ ან არიან არატოლერანტულები აღნიშნული პრეპარატის მიმართ.

პრეპარატი ენბრელი არ გამოიყენება 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში.

ფსორიაზული ართრიტი

ენბრელი გამოიყენება აქტიური და პროგრესირებადი ფსორიაზული ართრიტის სამკურნალოდ ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებიც ადეკვატურად არ რეაგირებენ დაავადების მარეგულირებელ ანტირევმატულ საშუალებებზე. ნაჩვენებია, რომ ენბრელი აუმჯობესებს ფიზიკურ ფუნქციას ფსორიაზული ართრიტის მქონე პაციენტებში და ამცირებს რენტგენოლოგიური დაზიანების პროგრესირების სიჩქარეს დაავადების პოლარულ-სიმეტრიულ ქვეტიპში.

ღერძული სპონდილოართრიტი

ანკილოზური სპონდილიტი

ენბრელი ნაჩვენებია მძიმე აქტიური ანკილოზური სპონდილიტის მწკურნალობისათვის, ზრდასრულებში, რომლებიც ადეკვატურად არ რეაგირებენ დაავადების ტრადიციული თერაპიის მეთოდების მიმართ.

არარადიოგრაფიული ღერძული სპონდილოართრიტი

ენბრელი ნაჩვენებია არარადიოგრაფიული ღერძული სპონდილოართრიტის მქონე იმ ზრდასრულ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების მიმართ აუტანლობა, ან არასაკმარისი რეაგირება და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით (MRI) ანთების ობიექტური ნიშნები (მაღალი C-რეაქტიული ცილის მაჩვენებელი (CRP) ან მის გარეშე), მაგრამ არ არის AS-ის რადიოლოგიური მტკიცებულება .

დაფის ფსორიაზი

ენბრელი გამოიყენება მოზრდილებში საშუალო სიმძიმის და მძიმე ფსორიაზის სამკურნალოდ იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ არაადეკვატური რეაგირება სისტემურ მკურნალობაზე, აქვთ უკუჩვენება ან არტოლერანტულები არიან ისეთი პრეპარატები მიმართ, როგორიცაა ციკლოსპორინი, მეთოტრექსატი ან PUVA.

დაფის ფსორიაზი პედიატრიულ პაციენტებში

ენბრელი გამოიყენება ქრონიკულად მძიმე დაფის ფსორიაზის მკურნალობის დროს 6 წელს ზემოთ ასაკის ბავშვებსა და მოზრდილებში, რომლებიც სხვა სისტემური მკურნალობით (მეტოტრექსატ, ციკლოსპორინი) ან ფოტოტერაპიით ვერ ახერხებენ დაავადების კონტროლს ან არ არიან ტოლერანტულები აღნიშნული მკურნალობის მიმართ.

4.2 დოზირება და მიღების წესი:

პრეპარატ ენბრელით თერაპია უნდა დაიწყოს ექიმმა, რომელიც გამოცდილია რევმატოიდული ართრიტის, არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის, ფსორიაზული ართრიტის, მაანკილოზებელი სპონდილიტის, არარადიოგრაფიული ღერძული სპონდილოართრიტის, ფსორიაზის ან პედიატრიული დაფების ფსორიაზის დიაგნოზსა და მკურნალობაში.

დოზირება /მიღების სიხშირე და ხანგრძლივობა

ზრდასრულები (18 წლის და ზევით ასაკის პაციენტები)

რევმატოიდული ართრიტი

რეკომენდებული დოზაა კვირაში ორჯერ 25 მგ პრეპარატის მიღება. ამის ალტერნატივად შესაძლებელია კვირაში ერთხელ 50 მგ-იანი დოზის მიღება (იხილეთ თავი 5.1).

ფსორიაზული ართრიტი, მაანკილოზებელი სპონდილიტი, არარადიოგრაფიული ღერძული სპონდილოართრიტი

რეკომენდებული დოზაა კვირაში ორჯერ 25 მგ პრეპარატის მიღება ან შესაძლებელია კვირაში ერთხელ 50 მგ-იანი დოზის მიღება.

არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ კლინიკური პასუხი ყველა ზემოთ ჩამოთვლილ ჩვენებაზე ძირითადად მიიღწევა მკურნალობის 12 კვირის განმავლობაში. გადაწყვეტილება მკურნალობის გაგრძელების შესახებ იმ პაციენტებში, რომლებიც არ ექვემდებარებიან მკურნალობას ამ დროის განმავლობაში, გულდასმით უნდა გადაიხედოს.

დაფების ფსორიაზი

რეკომენდებული დოზაა კვირაში ორჯერ 25 მგ პრეპარატის მიღება ან შესაძლებელია კვირაში ერთხელ 50 მგ-იანი დოზის მიღება. ალტერნატიული ვარიანტი შესაძლებელია იყოს 12 კვირინი მკურნალობის კურსი, კვირაში ორჯერ 50 მგ-იანი დოზის გამოყენება და ამის შემდეგ კვირაში 25 მგ-იანი დოზის გამოყენება ან კვირაში ერთხელ 50 მგ-იანი დოზის მიღება. პრეპარატ ენბრელით მკურნალობა, რემისიის დადგომამდე, მაქსიმუმ 24 კვირის განმავლობაში უნდა გაგრძელდეს. შესაძლებელია, ზოგიერთ ზრდასრულ პაციენტში 24 კვირაზე ხანგრძლივი მკურნალობის ჩატარება იყოს მიზანშეწონილი (იხილეთ თავი 5.1). თუ 12 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ პაციენტი არ დაექვემდებარა ჩატარებულ მკურნალობას, მკურნალობა ამ პრეპარატით არ უნდა გაგრძელდეს. იმ შემთხვევაში, თუ ენბრელით განმეორებითი მკურნალობის საჭიროება დადგება, უნდა იქნას გათვალისწინებული ზემოთ მოცემული მკურნალობის ვადებთან დაკავშირებული რეკომენდაციები. რეკომენდებული დოზა იქნება კვირაში ორჯერ 25 მგ პრეპარატის მიღება ან კვირაში ერთხელ 50 მგ-იანი დოზის მიღება.

პრეპარატის მიღების წესი:

პრეპარატი ენბრელი გამოიყენება კანქვეშა ინექციის სახით. ინექციისათვის რეკომენდებული ზონაა ბარძაყის წინა მხარის შუა ნაწილი. ალტერნატიულ ვარიანტად განიხილება მუცლის ზონის შერჩევაც (დარწმუნდით, რომ ეს ადგილი არ არის ჭიპიდან 5 სმ რადიუსზე). თუ ინექციას არ აკეთებს თავად პაციენტი, საინექციო ზონად შეიძლება შეირჩეს მკლავის გარეთა ნაწილიც. საინექციო ზონა უნდა შეფასდეს და შეირჩეს ყოველი ინექციის წინ. ყოველ ახალი ინექცია უნდა გაკეთდეს წინა ინექციის გაკეთების ადგილიდან სულ მცირე 3 სანტიმეტრში. ინექციები არ უნდა გაკეთდეს კანის მგრძნობიარე, დალურჯებულ, დაწითლებულ და უხეშ ადგილებში.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციფიკური პაციენტებისათვის:

თირკმლის უკმარისობა

პრეპარატის დოზის კორექტირება არ არის საჭირო.

ღვიძლის უკმარისობა:

პრეპარატის დოზის კორექტირება არ არის საჭირო.

პედიატრიული პაციენტები:

პედიატრიულ პაციენტებში დოზა განისაზღვრება პაციენტის სხეულის წონისა და დაავადების სირთულის შესაბამისად. 62,5 კგ-ზე ნაკლები წონის პაციენტებმა უნდა გამოიყენონ პრეპარატი ენბრელის 25 მგ ფხვნილი საინექციო ხსნარისთვის, მგ/კგ-ზე სწორი გადათვლის საფუძველზე. 62,5 კგ და მეტი წონის მქონე პაციენტებს შეუძლიათ მიიღონ Enbrel Myclic-ის უკვე განსაზღვრული დოზა 50 მგ/მლ S.C. წინასწარ გამზადებული შპრიც-კალამი ან ენბრელი 25მგ S.C. მათ შეუძლიათ გამოიყენონ წინასწარ შევსებული შპრიცი, რომელიც შეიცავს საინექციო ხსნარს.

არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტი

რეკომენდებული დოზაა კვირაში ორჯერ, დოზების მიღებას შორის 3-4 დღიანი ინტერვალით, 0,4 მგ/კგ (ყოველი დოზისათვის მაქსიმუმ 25 მგ-მდე) ან კვირაში ერთხელ 0,8 მგ/კგ (ყოველი დოზისათვის მაქსიმუმ 50 მგ-მდე) კანქვეშა ინექციის სახით.

პაციენტებისათვის, რომელთა ორგანიზმი 4 თვის მკურნალობის შემდეგ არ პასუხობს შერჩეულ მკურნალობას, მისი დასრულების მიზანშეწონილობა უნდა შეფასდეს.

ორიდან სამ წლამდე ასაკის ბავშვებში პრეპარატის მოქმედების პროგრამის ფარგლებში რაიმე კლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა. თუმცა, იმ მწირი მონაცემების საფუძველზე, რაც გვაქვს პაციენტთა რეესტრიდან, შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ 2-დან 3 წლამდე ასაკის ბავშვებში პრეპარატის უსაფრთხოების პროფილი იგივეა, რაც მოზრდილებში და 4 წელზე უფროსი ასაკის ბავშვებში, რომლებიც იღებენ 0.8 მგ/კგ პრეპარატს კანქვეშ, კვირაში ერთხელ.

2 წლამდე ასაკის ბავშვებში აქტიური იდიოპათიური ართრიტის დროს, პრეპარატ ენბრელის გამოყენების შესახებ მონაცენები არ მოიპოვება.

პედიატრიული დაფების ფსორიაზი (6 წლიდან და ზევით)

რეკომენდებული დოზაა 24 კვირის განმავლობაში, კვირაში ერთხელ 0,8 მგ/კგ (ყოველი დოზისათვის მაქსიმუმ 50 მგ-მდე) კანქვეშა ინექციის სახით. 12 კვირის გასვლის შემდეგ, მკურნალობის ეფექტი თუ არ არის შესამჩნევი, ამ სახით მკურნლობა უნდა შეწყდეს.

თუ პრეპარატ ენბრელით განმეორებითი მკურნალობა ინიშნება, მკურნალობის ხანგრძლივობასთან დაკავშირებით უნდა იქნას გათვალისწინებული ზემოთ მოცემული რეკომენდაციები. დოზა- კვირაში ერთხელ, 0,8 მგ/კგ (ერთი დოზისათვის მაქსიმუმ 50 მგ-მდე).

6 წლამდე ქვემოთ ასაკის ბავშვებში პედიატრიული დაფების ფსორიაზის მკურნალობისათვის ენბრელის პრეპარატის გამოყენებასთან დაკავშირებით მონაცემები არ მოიპოვება.

გერიატრიული (ასაკოვანი) პაციენტები:

დოზის კორექტირება საჭირო არ არის. დოზირებასთან დაკავშირებული რეკომენდაციები იგივეა, რაც ვაქვს 18-64 წლამდე ასაკის ზრდასრულებისათვის.

4.3 უკუჩვენებები:

პრეპარატზე უკუჩვენებაა მისი აქტიური ნივთიერების ან რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ მაღალი მგრძნობელობის შემთხვევაში. ასევე, სეფსისის ან სეფსისის რისკის არსებობის შემთხვევაში აღნიშნული პრეპარატი არ გამოიყენება. ასვე, პრეპარატი ენბრელით

მკურნალობის დაწყება არ არის რეკომენდებული ტუბერკულოზის აქტიური ფაზისა და ქრონიკული ან ლოკალური ინფექციების მქონე პაციენტებთან.

4.4. გამოყენების სპეციალური რეკომენდაციები და გაფრთხილებები:

65 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებს აქვთ მძიმე ინფექციის უფრო მაღალი რისკი, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სიკვდილი, ვიდრე 65 წლამდე ასაკის პაციენტებს.

მძიმე ინფექციები

ენბრელით მკურნალობის დაწყებამდე, მკურნალობის დროს და მკურნალობის დასასრულს პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ ინფექციების სკრინინგი, იმის გათვალისწინებით, რომ ეტანერცეპტის ნახევარგამოყოფის საშუალო პერიოდი შეადგენს 70 საათს (დიაპაზონი 7-დან 300 საათამდე).

ენბრელით მკურნალობის დროს გამოვლენილია ისეთი მძიმე ინფექციების შემთხვევები, როგორიცაა სეფსისი, ტუბერკულოზი, ინვაზიური სოკოვანი ინფექციები, დაფიქსირდა ოპორტუნისტული ინფექციები, მათ შორის ლისტერიოზი და ლეგიონელოზი (იხილეთ თავი 4.8).

ამ ინფექციების გაჩენა დამოკიდებულია ბაქტერიების, მიკრობაქტერიების, სოკოს, ვირუსისა და პარაზიტების (პროტოზოების ჩათვლით) არსებობასთან. გვაქვს შემთხვევები, როდესაც სოკოვანი და სხვა ოპორტუნისტული ინფექციების დიაგნოზი არ დაისვა, რამაც გამოიწვია დროული მკურნალობის დაგვიანება, რის გამოც ზოგიერთ შემთხვევაში დადგა ლეტალური შედეგი. ინფექციების კუთხით პაციენტების შეფასების დროს უნდა იქნას გათვალისწინებული ოპორტუნისტული ინფექციების წარმოქმნის რისკი (მაგ: ენდემური მიკოზების ზემოქმედება).

პრეპარატ ენბრელით მკურნალ პაციენტებში ახალი ინფექციის წარმოქმნის შემთხვევაში, დიდი ყურადღებით უნდა მოხდეს მისი მონიტორინგი . თუ პაციენთტან დაფიქსირდა მძიმე ინფექციური დაავადება, პრეპარატ ენბრელის მიღება უნდა შეწყდეს. ქრონიკული ინფექციების მქონე პაციენტებთან პრეპარატ ენბრელის უსაფრთხოებისა და ზემოქმდების მაჩვენებლები არ იქნა შეფასებული. განმეორებადი ან ქრონიკული ინფექციების ისტორიის მქონე პაციენტებთან, ან პროგრესირებადი და უკონტროლო დიაბეტის მქონე პაციენტებთან, რომელთაც დაბალი აქვთ ინფექციებისადმი წინააღმდეგობის მაჩვენებელი, ენბრელის გამოყენების შემთხვევაში, უნდა მოხდეს მაქსიმალურად ყურადღებიანი მონიტორინგი.

ტუბერკულოზი

აქტიური ტუბერკულოზის შემთხვევები, მათ შორის ექსტრაფილტვის ტუბერკულოზი, დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ენბრელით.

პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის დაწყებამდე ყველა პაციენტი უნდა შეფასდეს აქტიური ან არა აქტიური (ლატენტური) ინფექციების კუთხით. ეს შეფასება თავის თავში მოიცავს წარსულში ტუბერკულიოზის ისტორიას, რაიმე სახით ტუბრკულიოზთან შემხებლობას, დეტალურ სამედიცინო ისტორიას, რომელიც მოიცავს წინა ან მიმდინარე იმუნოსუპრესიულ თერაპიას. ასევე, ყველა პაციენტისათვის უნდა ჩატარდეს შესაბამისი სკრინინგული ტესტები, როგორიცაა ტუბერკულინის კანის ტესტი და გულმკერდის რენტგენოგრაფია. მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ტუბერკულინის კანის ტესტის უარყოფითი შედეგების მცდარობის პროცენტი, განსაკუთრებით მძიმე დაავადების ან დასუსტებული იმუნიტეტის მქონე პაციენტებში.

თუ პაციენტს დაუდგინდა აქტიური ტუბერკულოზის დიაგნოზი, არ უნდა იქნას დაწყებული პრეპარატ ენბრელით მკურნალობა. თუ პაციენტს დაუდგინდა არა აქტიური (ლატენტური) ტუბერკულოზის დიაგნოზი, ენბრელით მკურნალობის დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს ლატენტური ტუნერკულოზის მკურნალობა. ასეთი შემთხვევების დროს, ყურადღებით უნდა შეფასდეს ენბრელით მკურნალობის სარგებელისა და რისკების თანაფარდობა.

ყველა პაციენტი უნდა იყოს გაფრთხილებული იმის თაობაზე, რომ პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის დროს ან მკურნალობის დასრულების შემდეგ ტუბერკულოზის მანიშნებელი საეჭვო სიმპტომების წარმოქმნის შემთხვევაში, როგორიცაა მუდმივი ხველა, მომატებული სისუსტე/ წონის კლება, დაბალი ტემპერატურა, უნდა მიმართონ ექიმს კონსულტაციაზე.

B ჰეპატიტის რეაქტივაცია

B ჰეპატიტის რეაქტივაცია დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც ადრე იყვნენ ინფიცირებულნი B ჰეპატიტის ვირუსით (აივ) და იღებდნენ თანმხლები TNF ანტაგონისტებს, მათ შორის ენბრელს. ეს მოხსენებები მოიცავს ცნობებს B ჰეპატიტის რეაქტივაციის შესახებ პაციენტებში, რომლებიც არიან ანტი-HBc დადებითი, მაგრამ HBsAg უარყოფითი. პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის დაწყებამდე პაციენტებმა უნდა გაიარონ აივ ინფექციის ტესტი. დადებითი ტესტის მქონე პაციენტებმა უნდა მიმართონ B ჰეპატიტის მკურნალობის გამოცდილების მქონე ექიმს . წარსულში HBV ინფექციით ინფიცირებული პაციენტებისათვის ენბრელით მკურნალობის დანიშვნა სიფრთხილით უნდა მოხდეს. ასეთი სახის პაციენტები უნდა იყვნენ დაკვირვების ქვეშ ენბრელით მკურნალობის განმავლობაში და მკურნალობის დასრულებიდან რამდენიმე კვირის განმავლობაში, HBV ინფექციის სიმპტომებისა და ნიშნების თვალსაზრისით. არ არის საკმარისი მონაცემები HBV-ით ინფიცირებული პაციენტების ანტივირუსული თერაპიით TNF ანტაგონისტულ თერაპიასთან ერთად მკურნალობის შესახებ. პრეპარატ ენბრელის მიღება უნდა შეწყდეს პაციენტებში, რომლებსაც უვითარდებათ HBV ინფექცია და ეფექტური ანტივირუსული თერაპია უნდა დაიწყოს შესაბამის დამხმარე თერაპიასთან ერთად.

C ჰეპატიტის გაუარესება

პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის დროს გვაქვს C ჰეპატიტის გაუარესების შემთხვევები. წარსულში C ჰეპატიტის ისტორიის მქონე პაციენტებში პრეპარატი ენბრელი სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს.

მკურნალობის დროს ენბრელისა და ანაკინრას ერთდროული მიღება

კლინიკურ კვლევებში პრეპარატ ენბრელისა და აბატასეპტის კომბინირებულად მიღებას მოჰყვა სერიოზული გვერდითი მოვლენების ზრდის ტენდენცია. პრეპარატების ერთდროული გამოყენება არ არის რეკომენდებული, რადგან დადასტურდა, რომ აღნიშულ კომბინაციას არ აქვს უფრო დიდი კლინიკური სარგებელი (იხილეთ თავი 4.5).

ალერგიული რეაქციები

გამოყენებისათვის მზა შპრიც-კალმის ნემსის ხუფი არის ლატექსის მასალის (მშრალი ნატურალური კაუჩუკი). ლატექსის მიმართ უკვე დადასტურებული ან პოტენციური ალერგიის მქონე პაციენტებში ენბრელის შპრიცთან შეხებამ ან მისმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ალერგიული რეაქციები.

ხშირი იყო პრაპარატ ენბრელის გამოყენებასთან დაავშირებული ალერგიული რეაქციების შემთხვევები.

ანგიონევროზული შეშუპება და ჭინჭრის ციება არის ალერგიულ რეაქციებს შორის, რომლებიც შეიძლება გამოვლინდეს და გამოვლინდა კიდევაც სერიოზული რეაქციები. მძიმე ალერგიული ან ანაფილაქსიური რეაქციების დაფიქსირების შემთხვევაში, პრეპარატ ენბრელის მიღება სასწრაფოდ უნდა შეწყდეს და დაინიშნოს შესაბამისი მკურნალობა.

იმუნოსუპრესია

იმის გამო, რომ TNF შუამავლობს ანთებას და არეგულირებს უჯრედულ იმუნურ სისტემას, ანტი-TNF თერაპიას, მათ შორის პრეპარატ ენბრელით მკურნალობას, შეუძლია გავლენა მოახდინოს ორგანიზმის თავდაცვის მექანიზმებზე ინფექციებისა და კიბოს ზრდის წინააღმდეგ. ჩატარდა გამოკვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 49 ზრდასრული პაციენტი, მათი დადგენილი დიაგნოზი იყო რევმატოიდული ართრიტი და მკურნალობას გადიოდნენ პრეპარატ ენბრელით. ამ კვლევებში არ აღინიშნებოდა დაგვიანებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციის ნიშნები, იმუნოგლობულინის დონის დაქვეითება ან ეფექტური უჯრედების პოპულაციების რაოდენობის ცვლილება.

არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე ორ პაციენტს განუვითარდა ჩუტყვავილას ინფექცია ასეპტიკური მენინგიტის ნიშნებით და სიმპტომებით, რომელიც გაქრა შედეგების გარეშე. პაციენტებმა, რომლებსაც აქვთ ვარიცელა-ზოსტერის ვირუსის მნიშვნელოვანი ზემოქმედება, დროებით უნდა შეწყვიტონ ენბრელ-თერაპია და განიხილონ ვარიცელა-ზოსტერის იმუნოგლობულინით პროფილაქტიკური მკურნალობა.

პრეპარატ ენბრელის უსაფრთხოება და ეფექტურობა იმუნოსუპრესირებულ პაციენტებში (სუსტი იმუნიტეტის მქონე) არ არის შეფასებული.

ავთვისებიანი სიმსივნეები და ლიმფოპროლიფერაციული დარღვევები

მყარი და სისხლმბადი ავთვისებიანი სიმსივნეები (კანის კიბოს გარდა)

პოსტმარკეტინგულ პერიოდში პრეპარატ ენბრელთან დაკავშირებით დაფიქსირდა სხვადასხვა სახის ავთვისებიანი სიმსივნეები (გულისხმობს სარძევე ჯირკვლებისა და ფილტვების კიბოს და ლიმფომას) (იხილეთ თავი 4.8).

TNF ანტაგონისტებით მკურნალობის კლინიკური კვლევების მიხედვით, TNF ანტაგონისტებს და DMARD მკურნალობის საკონტროლო ჯგუფის ურთიერთშედარებისას, უფრო მეტი ლიმფომის შემთხვევა დაფიქსირდა TNF ანტაგონისტებით მკურნალ ჯგუფში. თუმცა, ლიმფომის შემთხვევა იშვიათი იყო და პაციენტებს, რომლებსაც მკურნალობდნენ პლაცებოთი, ჰქონდათ შემდგომი დაკვირვების უფრო მოკლე პერიოდი, ვიდრე პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ TNF ანტაგონისტებით. პოსტმარკეტინგულ პერიოდში ლეიკემიის შემთხვევები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებმაც გაიარეს მკურნალობა TNF-ანტაგონისტებით. ლიმფომისა და ლეიკემიის გაზრდილი რისკი რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ხანგრძლივი, მაღალი აქტივობის, ანთებითი დაავადების მქონე პაციენტებში ართულებს რისკის შეფასებას. არსებული ცოდნის საფუძველზე, არ არის გამორიცხული ლიმფომის, ლეიკემიის ან სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების რისკი პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ TNF ანტაგონისტებით. ანამნეზში ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტებში TNF ანტაგონისტებით მკურნალობის დაწყების საკითხი და/ან პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდათ ავთვისებიანი სიმსივნე, TNF ანტაგონისტებით მკურნალობის გაგრძელების შესახებ გადაწყვეტილების მიღება დიდი სფრთხილით უნდა მოხდეს.

60 წელს გადაცილებულ პაციენტებში, რომლებიც იყენებენ პრეპარატ ენბრელს, საშვილოსნოს ყელის კიბოს პერიოდული სკრინინგი უნდა გაგრძელდეს.

ავთვისებიანი სიმსივნეები (განსაკუთრებით ჰოჯკინის ლიმფომა და არაჰოჯკინის ლიმფომა), ზოგიერთი მათგანი ფატალური შედეგით დაფიქსირდა ბავშვებში, მოზარდებში და ახალგაზრდებში (22 წლამდე), რომლებიც მკურნალობდნენ (მკურნალობის დაწყება ≤18) TNF ანტაგონისტებით, მათ შორის პრეპარატით ენბრელი. დაახლოებით, შემთხვევების ნახევარი მოდიოდა ლიმფომაზე, დანარჩენ შენთხვევებში საქმე გვქონდა სხვადასხვა სახის ავთვისებიან სიმსივნეებთან და ტიპიურად, იმუნოსუპრესიასთან დაკავშირებულ, იშვიათი სახის ავთვისებიან სიმსივნეებთან. ასევე, არ შეიძლება გამოვრიცხოთ ავთვისებიანი სიმსივნის გაჩენის რისკი TNF ანტაგონისტებით მკურნალ ბავშვებსა და მოზრდილებში.

TNF ბლოკატორების გამოყენებასთან დაკავშირებით ლეიკემიის-სისხლის კიბოს წარმოქმნის (მწვავე მიელოიდური ლეიკემია, ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია და ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია) შემთხვევები დაფიქსირდა.

კანის სიმსივნე

პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ მკურნალობას TNF ანტაგონისტებით, პრეპარატ ენბრელის ჩათვლით, ფიქსირდებოდა მელანომური და არამელანომური კანის კიბო (NMSC). პოსტმარკეტინგულ პერიოდში, პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის დროს ძალიან იშვიათ შემთხვევაში დაფიქსირდა მერკელის უჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევები. აქდან გამომდინარე, არსებობს რეკომენდაცია, რომ ყველა პაციენტებს, განსაკუთრებით კი კანის სიმსივნური დაავადებების მაღალი რისკის მქონე პაციენტებს ჩაუტარდეთ პერიოდული გამოკვლევა კანზე. კლინიკური გამოკვლევების მონაცემებს თუ შევაჯამებთ, არამელანომური კანის კიბოს უფრო მეტი შემთხვევა დაფიქსირდა ენბრელის ჯგუფში საკონტროლო პაციენტებთან შედარებით, განსაკუთრებით ფსორიაზის მქონე პაციენტებში.

ვაქცინები

ცოცხალი ვაქცინები არ უნდა გაკეთდეს Enbrel-თან ერთად. არ არსებობს მონაცემები ინფექციის მეორადი გადაცემის შესახებ ცოცხალი ვაქცინით ვაქცინაციის შედეგად პაციენტებში, რომლებიც იყენებენ პრეპარატ ენბრელს. ჩატარდა ორმაგად ბრმა, პლაცებოზე კონტროლირებადი, რანდომიზებული კლინიკური კვლევა ფსორიაზული ართრიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში, 184 პაციენტმა ასევე მიიღო მრავალვალენტიანი პნევმოკოკური პოლისაქარიდის ვაქცინა 4 კვირაში. პაციენტთა უმრავლესობას შეუძლია გამოიმუშავოს ეფექტური B-უჯრედების იმუნური პასუხი პოლისაქარიდის პნევმოკოკური ვაქცინების მიმართ, მაგრამ ანტისხეულების მთლიანი ტიტრები ძალიან დაბალია და პაციენტთა მცირე რაოდენობას აქვს ანტისხეულების დონის ორჯერ მომატება იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც არ იყენებდნენ პრეპარატ ენბრელს. ამ მდგომარეობის კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია.

აუტოანტისხეულების წარმოქმნა

პრაპარატ ენბრელით მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს აუტოიმუნური ანტისხეულების წარმოქმნა (იხილეთ თავი 4.8).

ჰემატოლოგიური რეაქციები

პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პრეპარატით ენბრელი, აღწერილია პანციტოპენია და ძალიან იშვიათად აპლასტიკური ანემია, ზოგიერთი ფატალური შედეგით.

სიფრთხილით უნდა მოვეკიდოთ იმ პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ სისხლის დისკრაზიის ისტორია და იღებენ ენბრელ თერაპიას. წინასარ უნდა გავაფრთხილოთ ყველა პაციენტი და ოჯახი/პაციენტის მომვლელი, რომ სისხლის დისკრაზიის ან ინფექციების სავარუდო სიმპტომების და ნიშნების (მუდმივი მაღალი ტემპერატურა, ყელის ტკივილი, სისხლჩაქცევა, სისხლდენა, სიფერმკრთალე) გამოვლენისას უნდა მიმართონ ექიმს და მოითხოვონ მედიკამენტოზური ჩარევა. ასეთ პაციენტებს სასწრაფოდ უნდა ჩაუტარდეთ სისხლის გამოკვლევა. თუ დადასტურდება სისხლის დისკრაზია, პრეპარატ ენბრელის მიღება მომენტალურად უნდა შეწყდეს.

ნევროლოგიური შემთხვევები

იყო იშვიათი შეტყობინებები ცნს-ის დემიელინიზებელი დაავადებების შესახებ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ენბრელით (იხილეთ თავი 4.8).

გარდა ამისა, იყო იშვიათი შეტყობინებები პერიფერიული დემიელინიზებელი პოლინეიროპათიის შესახებ (მათ შორის გილენ-ბარეს სინდრომი, ქრონიკული ანთებითი დემიელინიზებელი პოლინეიროპათია, დემიელინიზებელი პოლინეიროპათია და მულტიფოკალური მოტორული ნეიროპათია). მიუხედავად იმისა, რომ კლინიკური კვლევები, რომლებიც აფასებენ ენბრელით მკურნალობას გაფანტული სკლეროზის მქონე პაციენტებში, არ ჩატარებულა, კლინიკურმა კვლევებმა სხვა TNF ანტაგონისტებით მკურნალობისას ამ პაციენტებში, აჩვენა დაავადების გაზრდილი აქტივობა. ენბრელით მკურნალობის რეკომენდაციისას პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ადრე არსებული ან ახლად დაწყებული დემიელინიზებული ცენტრალური ნერვული სისტემის დაავადება ან ასეთი დაავადების გაჩენის რისკის ქვეშ იმყოფებიან, უნდა ჩატარდეს რისკისა/სარგებლის ზედმიწევნით შეფასება, მათ შორის ნევროლოგიური გამოკვლევა.

კომბინირებული მკურნალობა

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაცინტებში ჩატარდა 2 წლიანი კვლევა, ენბრელისა და მეტოტრექსატის კომბინირებული გამოყენების შედეგად, უსაფრთხოების ცნობილი შედეგების გარდა სხვა შედეგი არ იქნა დაფიქსირებული. გარდა ამისა, ამ ორი პრეპარატის კომბინირებული გამოყენებისას მიღებული პროფილი იგივეა, რაც ცალკე ენბრელის და ცალკე მეტოტრექსატის გამოყენების შემთხვევაში მიღებული შედეგები. კომბინირებული თერაპიის შეფასების კუთხით გრძელვადიანი კვლევები ისევ მიმდინარეობს. დაავადების მოდიფიკატორი სხვა ანტირევმატიული პრეპარატებისა (DMARD) და ენბრელის კომბინირებული თერაპიის დროს გრძელვადიანი უსაფრთხოება არ არის დადგენილი.

ფსორიაზის მკურნალობის დროს სხვა სისტემური მკურნალობისა ან ფოტოთერაპიისა და ენბრელის კომბინირებულ გამოყენებასთან დაკავშირების რაიმე სახის კვლევები არ არსებობს.

თირკმლის და ღვიძლის დარღვევა

პაციენტებში, რომელთაც აქვთ თირკმლისა და ღვიძლის სხვადასხვა სახის დარღვევები, ფარმაკოკინეტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით (იხილეთ თავი 5.2) დოზის კორექტირება საჭირო არ არის. ამ პაციენტებში კლინიკური კვლევები ძალიან შეზღუდულია.

გულის შეგუბებითი მოვლენები (გულის უკმარისობა)

გულის შეგუბებითი მოვლენების მქონე პაციენტებში პრეპარატ ენბრელის დანიშვნა უნდა მოხდეს დიდი სიფრთხილით. დაფიქსირებული შემთხვევები, როდესაც პრეპარატ ენბრელის გამოყენებისას, გამომწვევი ფაქტორების არსებობისას ან მათ გარეშე, გამოვლინდა გულის შეგუბებითი მოვლენების გაუარესება. გულის უკმარისობის ახალი შემთხვევები დაფიქსირდა

იმ პაციენტებშიც, რომელთაც მანამდე არ ჰქონიათ კარდიოვასკულარული დაავადებები, მათი რაოდენობა მცირეა (<%0,1). ამ პაციენტებიდან ზოგიერთის ასაკი 50 წელს ქვევითაა. გულის შეგუბებითი მოვლენების შეფასებასთან დაკავშირებით მიმდინარეობდა ორი ძირითადი კვლევა, ერთ-ერთი კვლევის მონაცემების მიხედვით, ეფექტურობის ნაკლებობის გამო, კვლევა შეჩერდა. ამ კვლევების ერთეული მონაცემები მიუთითებს ენბრელის ჯგუფის პაციენტებში გულის შეგუბებითი უკმარისობის გაუარესების ტენდენციაზე, თუმცა ეს არ არის საბოლოოდ დამტკიცებული ფაქტი.

ალკოჰოლისგან გამოწვეული ჰეპატიტი

48 ჰოსპიტალიზირებულ პაციენტში, რომელთაც ჰქონდათ ალკოჰოლით გამოწვეული საშუალო სიმძიმის ან მძიმე ფორმის ჰეპატიტი და გადიოდნენ პრეპარატ ენბრელით ან პლაცებოთი მკურნალობას, ჩატარდა ერთფაზიანი II რანდომიზებულ პლაცებოზე კონტროლირებადი კვლევა და დადგინდა პრეპარატ ენბრელის არაეფექტურობა, ასევე ენბრელით მკურნალობის მქონე პაციენტებში 6 თვის შემდეგ სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო. აქედან გამომდინარე, პრეპარატი ენბრელი ალკოჰოლური ჰეპატიტის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში სამკურნალოდ არ გამოიყენება. საშუალო სიმძიმის ან მძიმე ფორმის ალკოჰოლური ჰეპატიტის დროს ენბრელის დანიშვნა ყველა რისკის გათვალისწინებით უნდა მოხდეს.

პრეპარატის გამოყენება ვეგენერის გრანულომატოზის სამკურნალოდ

პლაცებოზე კონტროლირებად კვლევაში 89 ზრდასრულ პაციენტში, რომლებიც სტანდარტული თერაპიის გარდა (ციკლოფოსფამიდის ან მეთოტრექსატის და გლუკოკორტიკოიდების ჩათვლით) ასევე მკურნალობდნენ ენბრელით, საშუალო ხანგრძლივობით 25 თვე, პრეპარატმა არ გამოავლინა ეფექტურობა ვეგენერის გრანულომატოზის მკურნალობის დროს. სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეები (კანის სიმსივნის გარდა) უფრო ხშირი იყო ჯგუფში, რომელიც იყენებდა პრეპარატ ენბრელს, ვიდრე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ სტანდარტულ მკურნალობას. აქედან გამომდინარე, პრეპარატი ენბრელი ვეგენერის გრანულომატოზის სამკურნალოდ არ არის რეკომენდებული.

ჰიპოგლიკემია პაციენტებში, ვინც გადის დიაბეტის მკურნალობას

პრეპარატ ენბრელის მიღების შემდეგ პაციენტებში, რომლებსაც დიაბეტის დიაგნოზის გამო დანიშნული ჰქონდათ მკურნალობა, გამოვლინდა ჰიპოგლიკემიის შემთხვევები (ზოგიერთ პაციენტში) და საჭირო გახდა ანტიდიაბეტური მედიკამენტების დოზების შემცირება.

ბიოტექნოლოგიური პრეპარატების მონიტორინგის უზრუნველსაყოფად, გამოყენებული პრეპარატის სავაჭრო დასახელება და სერიული ნომერი აუცილებლად უნდა იქნას შეტანილი პაციენტის ანკეტაში.

სხვადასხვა პოპულაციაში პრეპარატთან დაკავშირებული დამატებითი ინფორმაცია

გერიატრიული (ასაკოვანი) პაციენტები:

III ფაზის რევმატოიდული ართრიტის, ფსორიაზული ართრიტისა და მაანკილოზებელი სპონდილიტის კვლევებში, ენბრელის მიმღები 65 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტები ახალგაზრდა პაციენტებთან შედარებით, არ განსხვავდებოდნენ გვერდითი მოვლენების, სერიოზული გვერდითი მოვლენებისა და მძიმე ინფექციების თვალსაზრისით, თუმცა სიფრთხილეა საჭირო ხანდაზმულთა მკურნალობისას და განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს ინფექციების წარმოქმნის რისკებს.

პედიატრიული პოპულაცია

ვაქცინები

პრეპარატ ენბრელათი მკურნალობის დაწყებამდე, რამდენადაც შესაძლებელია პედიატრიულ პაციენტებში რეკომენდირებულია ყველა ვაქცინაციის დასრულება მოქმედი ადგილობრივი იმუნიზაციის გრაფიკის შესაბამისად (იხილეთ თავი „ვაქცინები“).

არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში ნაწლავის ანთება და უვეიტი

პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის დროს არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში დაფიქსირდა ნაწლავის ანთებისა და უვეიტის შემთხვევები (იხილეთ თავი 4.8).

ეს მედიკამენტი შეიცავს ყოველ მლ-ზე 1 მმოლ (23 მგ)-ზე ნაკლებ ნატრიუმს . ნატრიუმის გამო გვერდითი ეფექტები მოსალოდნელი არ არის.

4.5 სხვა სამკურნალო პრეპარატებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ენბრელისა და ანაკინრას კომბინირებული მიღება

მოზრდილ პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ ენბრელით და ანაკინრათი ერთდროულად, აღინიშნებოდათ სერიოზული ინფექციების უფრო მაღალი მაჩვენებელი, ვიდრე პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ მხოლოდ ენბრელით ან მხოლოდ ანაკინრათი (ძველი მონაცემები).

გარდა ამისა, ორმაგად ბრმა, პლაცებოზე კონტროლირებად კვლევაში მოზრდილ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ენბრელით და ანაკინრათი მეთოტრექსატით ანამნეზში, ანუ რომლებიც მკურნალობდნენ კომბინირებული თერაპიით, აღენიშნებოდათ მძიმე ინფექციების (7%) და ნეიტროპენიის უფრო მაღალი სიხშირე, ვიდრე პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ მხოლოდ ენბრელის პრეპარატით (იხილეთ თავები 4.4 და 4.8). იმის გამო რომ პრეპარატ ენბრელისა და ანაკინრას კომბინირებული გამოყენება არ უზრუნველყოფს პრეპარატის სარგებლიანობის ზრდას, ერთად მათი გამოყენება არ არის რეკომენდებული.

ენბრელით და აბატაცეპტით ერთდორული მკურნალობის შედეგები

ენბრელით და აბატაცეპტით კომბინირებული მკურნალობის შედეგად გაიზარდა მძიმე გვერდითი მოვლენების გამოვლენის სიხშირე. იმის გამო, რომ ფაქტებით დადასტურდა კლინიკური სარგებლის არ არსებობა აღნიშნული პრეპარატების ერთდროული მიღების დროს, ამ პრეპარატების კომბინირებული მიღება არ არის რეკომენდებული (იხილეთ თავი 4.4).

ენბრელით და სულფასალაზინით ერთდორული მკურნალობის შედეგები

ერთ-ერთ კლინიკურ კვლევაში შესწავლილი იქნა რამდენიმე ჯგუფი, პირველ ჯგუფს განეკუთვნებოდნენ პაციენტები, რომლებიც მანამდე იღებდნენ სულფასალაზინს და დაუმატეს პრეპარატი ენბრელი, დანარჩენები იღებდნენ ან მხოლოდ ენბრელს ან მხოლოდ სულფასალაზინს, მოხდა მონაცემების შედარება და დაფიქსირდა სისხლის თეთრი უჯრედების რაოდენობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება. ამ ურთიერთქმედების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია. სულფასალაზინით კომბინირებული მკურნალობის დანიშვნა სიფრთხილით უნდა მოხდეს .

წამლები, რომლებთანაც ის არ ურთიერთქმედებს

კლინიკური ცდების დროს პრეპარატ ენბრელთან ერთად გამოყენებულ იქნა გლუკოკორტიკოიდები, სალიცილატები (გარდა სულფასალაზინისა), არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო მედიკამენტები, ანალგეტიკები და მეთოტრექსატი. რაიმე სახის ურთიერთზემოქმედება არ გამოვლენილა. ვაქცინაციასთან დაკავშირებული რეკომენდაციები იხილეთ თავში 4.4.

მეთოტრექსატის, დიგოქსინისა ან ვარფარინის კომბინირებულ თერაპიასთან დაკავშირებულ კვლევებში, კლინიკური თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური ზემოქმედება არ დაფიქსირებულა.

სხვადასხვა პოპულაციაში პრეპარატთან დაკავშირებული დამატებითი ინფორმაცია

ცალკე პოპულაციებთან დაკავშირებული რაიმე სახის კვლევები არ არსებობს.

პედიატრიული პოპულაცია

პედიატრიული პოპულაციასთან დაკავშირებული რაიმე სახის კვლევები არ არსებობს.

4.6 ორსულობა და ლაქტაცია

ზოგადი რეკომენდაციები:

ორსულობის კატეგორია B

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები/შობადობის კონტროლი (კონტრაცეფცია)

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალებმა, პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის განმავლობაში და მკურნალობის დასრულებიდან სამი კვირის განმავლობაში უნდა გამოიყენონ შობადობის კონტროლის (კონტრაცეფციის) საშუალებები, რათა თავიდან იქნას აცილებული ორსულობა.

ორსულობის პერიოდი

ცხოველთა რეპროდუქციის კვლევებით არ დასტურდება ორსულობასთან /ემბრიონულ/ ნაყოფის განვითარებასთან/მშობიარობასთან ან პოსტნატალურ განვითარებასთან დაკავშირებულ პირდაპირი ან არაპირდაპირი მავნე ზემოქმედება (იხილეთ თავი 5.3)

ტოქსიკურობის კვლევებმა ვირთხებსა და კურდღლებში არ აჩვენა რაიმე სახის მტკიცებუება ეტანერცეპტის არასასურველი ეფექტების შესახებ ნაყოფზე ან ახალშობილ ვირთხებზე. ეტანერცეპტის ზემოქმედება ორსულობაზე გამოკვლეული იყო ორ ობსერვაციულ, კოჰორტულ კვლევაში.

ობსერვაციულ კვლევაში, სადაც შედარებული იყო პირველი ტრიმესტრის ორსულობა იმ პაციენტებში, ვინც ექვემდებარებოდა ეტანერცეპტის (n=370) მკურნალობას და პაციენტებში, ვინც არ ექვემდებარებოდა ეტანერცეპტის ან სხვა TNF ანტაგონისტებით (n=164) მკურნალობას, დაფიქსირდა ძირითადი თანდაყოლილი დეფექტების უფრო მაღალი მაჩვენებელი (შესაძლებლობის თანაფარდობა 2.4, 95% სანდოობის ინტერვალი (CI):1-5.5). ძირითადი თანდაყოლილი დეფექტების დიაპაზონი შეესაბამება ზოგად პოპულაციაში ყველაზე ხშირად დაფიქსირებულ დეფექტებს და არ არის გამოვლენილი ანომალიების კონკრეტული ნიმუში. სპონტანური აბორტის, მკვდრადშობადობის ან მცირე დეფექტების სიხშირეში ცვლილება არ დაფიქსირებულა. ერთზე მეტ ქვეყანაში ობსერვაციული კვლევების რეესტრში, სადაც ხდებოდა ორსულობის არასასურველი შედეგების რისკის შედარება იმ ქალებში, რომლებიც

ღებულობდნენ ეტანერცეპტს ორსულობის პირველ 90 დღეში (n=425) და ქალებში, რომლებიც ღებულობდნენ არაბიოლოგიურ პრეპარატებს (n=3,497), არ იქნა დაფიქსირებული ძირითადი თანდაყოლილი დეფექტების რისკი. (ქვეყნის, დედის დაავადების, მშობიარობის რაოდენობის, დედის ასაკისა და ორსულობის ადრეულ პერიოდში სიგარეტის მოწევის გათვალისწინებით, შესაძლებლობის კოეფიციენტი (OR)=1.22, 95% (CI): 0.79-1.9, კორექტირებული OR=0.96 95% CI: 0.58-1.6). ამ კვლევამ ასევე არ აჩვენა მცირე თანდაყოლილი დეფექტების, ნაადრევი მშობიარობის, მკვდრადშობადობის ან ინფექციის გაზრდილი რისკი სიცოცხლის პირველ წელს ახალშობილებში, რომლებიც დაიბადნენ იმ ქალებისაგან, რომლებიც ორსულობის დროს ღებულობდნენ ეტანერცეპტს. ორსულობის დროს პრეპარატი ენბრელი უნდა იქნას გამოყენებული მხოლოდ აშკარა და გადაუდებელი აუცილებლობის შემთხვევაში.

ეტანერცეპტი აღწევს პლაცენტაში და აღმოჩენილია იმ პაციენტი ქალების ჩვილების შრატში, რომლებიც ორსულობის დროს მკურნალობდნენ პრეპარატი ენბრელით. ამ მდგომარეობის კლინიკური ზეგავლენა უცნობია. თუმცა, ჩვილები შეიძლება აღმოჩნდნენ ინფექციის წარმოქმნის რისკის ქვეშ. ზოგადად არ არის რეკომენდებული ჩვილებისთვის ცოცხალი ვაქცინების შეყვანა დედის მიერ ენბრელის ბოლო დოზის მიღებიდან 16 კვირის განმავლობაში.

ლაქტაციის პერიოდი

დაფიქსირდა, რომ კანქვეშა შეყვანის შემდეგ ეთანერცეპტი გადადის დედის რძეში. მეძუძურ ვირთხებში კანქვეშა შეყვანის შემდეგ, ეტანერცეპტი გამოიყოფა რძეში და ვლინდება ახალდაბადებულთა შრატში. სხვა სამკურნალო საშუალებების მსგავსად, იმუნოგლობულინი შეიძლება გადავიდეს დედის რძეში.

ძუძუთი კვების შეწყვეტა/არშეწყვეტის ან პრეპარატი ენბრელის მკურნალობის შეწყვეტის თუ არ შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ძუძუთი კვების სარგებელი ბავშვისთვის და ენბრელი თერაპიის სარგებელი მეძუძური დედისთვის.

რეპროდუქციული უნარი/ ფერტილობა

არ არსებობს ეტანერცეპტის პრეკლინიკური კვლევები პრენატალურ და პოსტნატალურ ტოქსიკურობაზე, ნაყოფიერებაზე და საერთო რეპროდუქციულ ჯანმრთელობაზე.

4.7 სატრანსპორტო საშუალებების მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე ზეგავლენა

არ არსებობს რაიმე სახის კვლევა, რომელიც შეაფასებს პრეპარატ ენბრელის ზემოქმედებას სატრანსპორტო საშუალებების მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე.

4.8 არასასურველი ეფექტები

გვერდითი მოვლენებიდან ყველაზე ხშირი მომართვიანობა არის ინექციის შეყვანის ადგილის გაღიზიანება (ტკივილი, შეშუპება, ქავილი, სიწითლე და სისხლჩაქცევა), ინფექციები (ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები, ბრონქიტი, სასარდე გზების ინფექციები, ანის ინფექციები), ალერგიული რეაქციები, აუტოანტისხეულების წარმოქმნა, ქავილი და ცხელება.

მძიმე გვერდითი მოვლენები ასევე დაფიქსირდა ენბრელის გამოყენებისას. TNF-ანტაგონისტები, მათ შორის პრეპარატი ენბრელი, გავლენას ახდენენ იმუნურ სისტემაზე და მათმა გამოყენებამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ორგანიზმის დაცვის უნარზე ინფექციისა და კიბოს წინააღმდეგ. მძიმე ინფექციები აღენიშნება 100 პაციენტში 1-ზე ნაკლებს, რომლებიც

იყენებენ პრეპარატ ენბრელს. კვლევებში ფიქსირდება ასევე მომაკვდინებელი და სიცოცხლისათვის საშიში ინფექციები და სეფსისის შემთხვევები. პრეპარატი ენბრელის გამოყენების დროს დაფიქსირებულია სარძევე ჯირკვლის, ფილტვის, კანისა და ლიმფური კვანძების (ლიმფომის ჩათვლით) და სხვადასხვა სახის სიმსივნური დაავადებები.

ასევე დაფიქსირდა სხვადასხვა ჰემატოლოგიური, ნევროლოგიური და აუტოიმუნური რეაქციები. ეს გულისხმობს ასევე პანციტოპენიას, რომელიც მოხსენებულია, როგორც იშვიათი შემთხვევა და აპლასტიკური ანემია მოხსენებული, როგორც ძალიან იშვიათი შემთხვევა. იშვიათად, ენბრელის გამოყენებისას აღინიშნებოდა ცენტრალური დემიელინიზებელი მოვლენები და ძალიან იშვიათად პერიფერიული დემილინაციური მოვლენები, ლუპუსი, ლუპუსთან დაკავშირებული მოვლენები და ვასკულიტი იშვიათად იყო მოხსენებული.

სხვა არასასურველი გვერდითი მოვლენები

არასასურველი გვერდითი მოვლენები ქვემოთ მოყვანილი კატეგორიების მიხედვით არის განაწილებული:

გვერდითა მოვლენების ჩამონათვალი ეყრდნობა კლინიკური კვლევებისა და პოსტმარკეტინგული კვლევების მონაცემებს:

გვერდითი მოვლენების სიხშირე შემდეგნაირად განისაზღვრა: ძალიან ხშირი (≥1/10); ხშირი (≥1/100 და <1/10); არც ისე ხშირი (≥1/1.000 და <1/100); იშვიათი (≥1/10.000 და <1/1.000); ძალიან იშვიათი (<1/10.000); უცნობია (შეუძლებელია შეფასდეს არსებული მონაცემებით).

ინფექციები და ინვაზიები

ძალიან ხშირი: ინფექციები (ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები, ბრონქიტი, ცისტიტი, კანის ინფექციები)*

არც ისე ხშირი: მძიმე ინფექციები (პნევმონია, ცელულიტი, ბაქტერიული ართრიტი, სეფსისი და პარაზიტული ინფექციები)*

იშვიათი: ტუბერკულოზი, ოპორტუნისტული ინფექციები (ლეგიონელა, სოკოვანი, პროტოზოული, ბაქტერიული, ატიპიური მიკობაქტერიული და ვირუსული ინვაზიური ინფექციები)*

უცნობი: ლისტერია, B ჰეპატიტის რეაქტივაცია.

კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი ახალი წარმოანქმნები (ნეოპლაზმები) (კისტა, პოლიპი)

არც ისე ხშირი: კანის არამელანომური კიბო* (იხილეთ თავი 4.4)

იშვიათი: ლიმფომა, ლეიკემია, ავთვისებიანი მელანომა (იხილეთ თავი 4.4)

უცნობი: მერკელის უჯრედის კარცინომა (იხილეთ თავი 4.4)

სისხლისა და ლიმფური სისტემის დაავადებები

არც ისე ხშირი: თრომბოციტოპენია, ანემია, ლეიკოპენია, ნეიტროპენია

იშვიათი: პანციტოპენია*

ძალიან იშვიათი: აპლასტიკური ანემია*

უცნობი: ჰემატოფაგიური ჰისტიოციტოზი (მაკროფაგების გააქტიურების სინდრომი) *

იმუნური სისტემის დაავადებები

ხშირი: ალერგიული რეაქციები (იხილეთ კანი და კანქვეშა დაავადებები)*

არც ისე ხშირი: ვასკულიტი (ანტინეიტროფილური ციტოპლაზმური ანტისხეულების (ANCA) დადებითი ვასკულიტის ჩათვლით)

იშვიათი: მძიმე ალერგიული/ანაფილაქსიური რეაქციები (ანგიონევროზული შეშუპება ბრონქოსპაზმი)*

უცნობი: დერმატომიოზიტის სიმპტომების გაუარესება

ნერვული სისტემის დაავადებები

იშვიათი: ცენტრალური ნერვული სისტემის დემიელინიზებელი მოვლენები, მათ შორის გაფანტული სკლეროზი ან ლოკალიზებული დემიელინიზებელი მდგომარეობები, როგორიცაა ოპტიკური ნევრიტი და განივი მიელიტი, პეფერალური დემელინიზებელი მოვლენები, გილენ-ბარეს სინდრომის ჩათვლით, ქრონიკული ანთებითი დემიელინიზებელი პოლინეიროპათია, დემიელინიზებელი პოლინეიროპათია და მულტიფოკალური მოტორული ნეიროპათია, კრუნჩხვები (იხილეთ თავი 4.4).

თვალის დაავადებები

არც ისე ხშირი: უვეიტი და სკლერიტი

გულის დაავადებები

არც ისე ხშირი: გულის უკმარისობის გაუარესება (იხილეტ თავი 4.4)

იშვიათი: ახალი განვითარებული გულის უკმარისობა (იხილეთ ტავი 4.4)

სუნთქვის, გულმკერდის და შუასაყარის დარღვევები

იშვიათი: ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება (ფილტვის ფიბროზი და პნევმონიტი)*

კუჭ-ნაწლავის დაავადებები

არც ისე ხშირი: ნაწლავის ანთებითი მოვლენები

ღვიძლის დაავადებები

არც ისე ხშირი: ღვიძლის ფერმენტების მატება*

იშვიათი: აუტოიმუნური ჰეპატიტი

კანისა და კანქვეშა დაავადებები

ხშირი: ქავილი, გამონაყარი

არც ისე ხშირი: ჭინჭრის ციება, ანგიონევროზული შეშუპება, ფსორიაზისმაგვარი გამონაყარი, ფსორიაზი (ახალი ან გამწვავებული, ახლად გაჩენილი და პუსტულოზური სკალირება უმეტესად ხელებზე).

იშვიათი: სტივენ ჯონსონის სინდრომი, კანის ვასკულიტი (მომატებული მგრძნობელობა), მულტიფორმული ერითემა, ლიქენოიდური რეაქციები

ძალიან იშვიათი: ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი

ძვალ-კუნთოვანი, შემაერთებელი ქსოვილისა და ძვლის დაავადებები

იშვიათი: კანის წითელი მგლურა, კანქვეშა წითელი მგლურა, ლუპუსის მსგავსი სინდრომი

ზოგადი დარღვევები და ინექციის შეყვანის ადგილის გაღიზიანებები

ძალიან ხშირი: ინექციის შეყვანის ადგილის გაღიზიანებები (სისხლჩაქცევა, ჩალურჯება, ქავილი, ერითემა, ტკივილი, შეშუპება).*

ხშირი: პირექსია

*- იხილეთ ქვემოთ მოცემული გვერდითი მოვლენების აღწერა

ძირითადად გავრცელებული გვერდითი რეაქციების აღწერა

ავთვისებიანი სიმსივნეები და ლიმფოპროლიფერაციული დარღვევები

კლინიკურ კვლევებში, რომელიც ჩაუტარდა 4 114 პაციენტს რევმატოიდული ართრიტით და რომლებიც 6 წლის განმავლობაში იღებდნენ პრეპარატ ენბრელს, 129 პაციენტში დაფიქსირდა სხვადასხვა სახის ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევა. ამ ჯგუფში ასევე შედიოდა 231 პაციენტი, რომელიც 2 წლის განმავლობაში ჩართული იყო აქტიური კონტროლის კვლევაში და ამ ხნის განმავლობაში მეტატრექსატთან კომბინირებულად იღებდა პრეპარატ ენბრელს. აღნიშნულ კლინიკურ კვლევებში გამოვლენილი შემთხვევების მაჩვენებლები და ავადობა იყო საკვლევ პოპულაციაში არსებულის ანალოგიური. კლინიკური კვლევების შედეგად მხოლოდ 2 ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევა დაფიქსირდა ფსორიაზული ართრიტის მქონე 240 პაციენტში, რომლებიც 2 წლის განმავლობაში გადიოდნენ პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის კურსს. ხოლო 6 ავთვისებიანი სიმსივნის შემთხვევა დაფიქსირდა პრეპარატ ენბრელის 2 წელზე მეტი დროის განმავლობაში მისი გამოყენების შედეგად ანკილოზური სპონდილიტი მქონე 351 პაციენტში. 2,5 წლამდე ხანგრძლივობის, ფსორიაზის ორმაგა ბრმა და ღია გამოკვლევებში, რომლებიც ჩაუტარდა 2711 ფსორიაზის მქონე პაციენტს და რომლებიც მკურნალობდნენ რეპარატ ენბრელით, დაფიქსირდა კიბოს 30 შემთხვევა და 43 კანის არამელანომური კიბოს შემთხვევა .

რევმატოიდული ართრიტის, ფსორიაზული ართრიტის, მაანკილოზებელი სპონდილიტის და ფსორიაზის მქონე 7416 პაციენტში ჩატარებული კვლევებიდან 18 პაციენტში დაფიქსიდა ლიმფომის წარმოქმნის შემთხვევა.

პოსტმარკეტინგული კვლევების მონაცემებით დაფიქსირებულია სხვადასხვა ავთვისებიანი სიმსივნეების წარმოქმნის შემთხვევები (სარძევე ჯირკვლის, ფილტვის კარცინომა და ლიმფომა) (იხილეთ თავი 4.4)

ინექციის გაკეთების ადგილის გართულებები

პლაცებოს მომხმარებელი პაციენტებისა და პრეპარატ ენბრელის მომხმარებელი რევმატიული პაციენტების შედარებისას, ინექციის შეყვანის ადგილზე გამოვლენილი რეაქციების თანაფარდობა შემდეგია -%36 და %9. ინექციის შეყვანის ადგილზე გამოვლენილი რეაქციები ძირითადად მკურნალობის პირველ თვეს დაფიქსირდა. საშუალოდ ამ რეაქციების ხანგრძლივობა შეადგენს 3-5 დღეს. პრეპარატ ენბრელის მიმღებ პაციენტების უმრავლესობაში, ასეთი სახის რეაქციებისათვის არ გატარებულა რაიმე სახის სპეციალური მკურნალობა. ხოლო მკურნალობის საჭიროების შემთხვევაში, დაენიშნათ მხოლოდ კორტიკოსტეროიდები ან პერორალური ანტიჰისტამინური ტაბლეტები. გარდა ამისა, ზოგიერთ პაციენტში, ინექციის შეყვანიდან უმოკლეს დროში, ინექციის შეყვანის ადგილზე წარმოექმნა ე.წ. კანის რეაქცია,

რომელიც ერთდროულად წარმოიქმნა მანამდე გაკეთებული ინექციების ადგილზეც. ასეთი სახის კანის რეაქციები არის დროებითი, რომელიც გაივლის და შემდეგი მკურნალობის გაგრძელების დროს აღარ ვლინდება.

ფსორიაზის მქონე პაციენტებში ჩატარებული საკონტროლო კვლევების შედეგად გამოვლინდა, რომ პირველი 12 კვირიანი მკურნალობის პერიოდში, როდესაც პლაცებოთი მკურნალ პაციენტებში ინექციის შეყვანის ადგილზე გამოვლენილი რეაქციების თანაფარდობა შეადგენს %3,4, პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის მქონე პაციენტებში ეს თანაფარდობა შეადგენს %13,6.

მძიმე ინფექციები

პლაცებოს საკონტროლო კვლევებში, მძიმე ინფექციების (იგულისხმება სიკვდილიანობის გამომწვევი, სიცოცხლისათვის საშიში ან ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების მქონე ან ვენურად ანტიბიოტიკებით მკურნალობის აუცილებლობის მქონე ინფექციები) გამოვლინების სიხშირეში რაიმე სახის ზრდა არ შეიმჩნეოდა. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების 6,3 %-ში, რომლებიც 48 თვის განმავლობაში გადიოდნენ პრეპარატ ენბრელით მკურნალობას, დაფიქსირდა მძიმე ინფექციების შემთხვევები. ამ მძიმე ინფექციებში იგულისხმება - აბსცესები (სხვადასხვა ზონაში) , ბაქტერიემია, ბრონქიტი, ბურსიტი, ცელულიტი, ქოლეცისტიტი, დიარეა, დივერტიკულიტი, ენდოკარდიტი (სავარაუდო), გასტროენტერიტი, ჰეპატიტი B, ჰერპეს ზოსტერი, ფეხის წყლული, პირის ღრუს ინფექციები, ოსტეომიელიტი, ოტიტი, პერიტონიტი, პნევმონია, პიელონეფრიტი, სეფსისი, სეპტიკური ართრიტი, სინუსიტი, კანის ინფექციები, ანის წყულოვანი დაავადებები, საშარდე გზების ინფექციები, ვასკულიტი ან ჭრილობის ინფექციები. მძიმე ინფექციების წარმოქმნის თანაფარდობა ყველა საკვლევ ჯგუფებში იდენტური იყო, ეს ჯუფებია- ის პაციენტები, ვისაც დაენიშნათ მხოლოდ ენბრელით მკურნალობა ან მხოლოდ მეთოტრექსატით მურნალობა ან კომბინირებული მკურნალობა ორივე პრეპარატით, აქტიური საკონტროლო კვლევების ხანგრძლივობა შეადგენდა 2 წელიწადს. თუმცა, ამ კვლევამ არ გამორიცხა, რომ მეთოტრექსატის და ენბრელის კომბინირებული მიღება იყოს ინფექციების გაზრდილი მაჩვენებელის გამომწვევი მიზეზი.

დაფის ფსორიაზის პლაცებოთი მკურნალობის საკონტროლო კვლევების მონაცემებსა (კვლევა გრძელდებოდა 24 კვირამდე) და ენბრელი-პლაცებოს კომბინირებული თერაპიის მონაცემებს შორის განსხვავება არ ფიქსირდება. პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ მკურნალობას პრეპარატ ენბრელით, ფიქსიდება შემდეგი მძიმე ინფექციების წარმოქმნა- ცელულიტი, გასტროენტერიტი, პნევმონია, ნაღვლის ბუშტის ანთება, ოსტეომიელიტი, გასტრიტი, აპენდიციტი, სტრეპტოკოკური ფასციტი, მიოზიტი, სეპტიკური შოკი, დივერტიკულიტი, აბსცესი. ფსორიაზული ართიტის ორმაგად ბრმა და ღია ეტიკეტის კვლევებში მხოლოდ 1 პაციენტში დაფიქსირდა მძიმე ეინფექციის შემთხვევა (პნევმონია).

პრეპარატ ენბრელის გამოყენების დროს მძიმე და ლეტალური შედეგით დასრულებული ინფექციები დაფიქსირდა. გამოვლენილ პათოგენებში იგულისხმება ბაქტერიები, მიკობაქტერიები (ტუბერკულოზის ჩათვლით), ვირუსები და სოკოები. ზოგიერთი მათგანი განვითარდა ენბრელით თერაპიის დაწყებიდან რამდენიმე კვირაში იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ, გარდა მათი რევმატოიდული ართრიტისა თანმდევი დაავადებები (როგორიცაა დიაბეტი, გულის უკმარისობა, აქტიური და ქრონიკული ინფექციების ისტორია)(იხილეთ თავი 4.4). ენბრელ თერაპიამ შეიძლება გაზარდოს სიკვდილიანობის მაჩვენებელი პაციენტებში დადასტუბული სეფსისით.

პრეპარატ ენბრელთან ასოცირებული იყო ოპორტუნისტული ინფექციები, მათ შორის ინვაზიური სოკოვანი, პარაზიტული (მათ შორის პროტოზოული), ვირუსული (ჰერპეს

ზოსტერის ჩათვლით), ბაქტერიული (ლისტერიისა და ლეგიონელას ჩათვლით) და ატიპიური მიობაქტერიული ინფექციები. კლინიკური კვლევების მონაცემთა ბაზაში, ოპორტუნისტული ინფექციების საერთო სიხშირე იყო 0,09% , 15402 პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ პრეპარატ ენბრელს. ექსპოზიციაზე მორგებული ავადობის სიხშირე იყო 0.06 შემთხვევა 100 პაციენტზე/წელიწადში. პოსტმარკეტინგული პერიოდის კვლევებში ოპორტუნისტული ინფექციების შემთხვევების დაახლოებით ნახევარი არის ინვაზიური სოკოვანი ინფექციები. ყველაზე ხშირად გამოვლენილი სოკოვანი ინფექციებია *Kandida, Pneumocystis, Aspergillus, Histoplazma*. ოპორტუნისტული ინფექციების მქონე პაციენტებში სიკვდილიანობის ნახევარზე მეტი არის ინვაზიური სოკოვანი ინფექციების და ასპერგილოზის შემთხვევები (იხილეთ თავი 4.4).

აუტოანტისხეულების ფორმირება

ზრდასრული პაციენტებისგან აღებულ შრატის ნიმუშებს ჩაუტარდათ აუტოანტისხეულების ტესტი დროის სხვადასხვა მონაკვეთში. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც შემოწმდნენ ანტინუკლეარული ანტისხეულების მაჩვენებელზე (ANA), პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომლებსაც განუვითარდათ ახალი დადებითი ANA (ANA[3] 1:40) უფრო მაღალი იყო ენბრელით ნამკურნალებ პაციენტებში (11%), ვიდრე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს (5%). პაციენტების პროცენტული მაჩვენებელი, რომლებსაც განუვითარდათ ახალი ორჯაჭვიანი დადებითი DNA ანტისხეულები, ასევე განისაზღვრა რადიოიმუნოანალიზით (15% პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ენბრელით, და 4% პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი) და *Crithidia lucillae* ანალიზით (3% პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ენბრელით და ნულოვანი მაჩვენებელი პლაცებოთი ნამკურნალებ პაციენტებში). იმ პაციენტების წილი, რომლებსაც განუვითარდათ ანტიკარდიოლიპინის ანტისხეულები, ანალოგიურად უფრო მაღალი იყო, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში. უცნობია პრეპარატ ენბრელის გრძელვადიანი გამოყენების ზემოქმედება აუტოიმუნური დაავადებების განვითარებაზე.

იშვიათი გვერდითი რეაქციები დაფიქსირდა ზოგიერთ პაციენტში, მათ შორის რევმატოიდულ ფაქტორზე დადებითი რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, რომლებშიც სხვა აუტოანტისხეულები განვითარდა ზოგიერთ პაციენტში ლუპუსის მსგავსი სინდრომით ან კლინიკური გამოვლინებით და ბიოფსიის შედეგად გამონაყარი, რომელიც შეესაბამება კანის ქვემწვავე მგლურას ან დისკოიდურ ლუპუსს.

პანციტოპენია და აპლასტიკური ანემია

პანციტოპენიასა და აპლასტიკურ ანემიასთან დაკავშირებით გვაქვს მხოლოდ პოსტმარკეტინგული კვლევები და ზოგიერთ მათგანში ლეტალური შედეგი დადგა (იხილეთ თავი 4.4).

ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება

ეტანერცეპტის საკონტროლო კლინიკურ კვლევებში, როდესაც არ ხდებოდა მეთოტრექსატის კომბინირებულად მიღება ეტანორცეპტთან ერთად, ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების წარმოქმნის სიხშირე შეადგენდა %0,06 (ანუ „იშვიათი“-ის კატეგორიაში შედის). ხოლო საკონტროლო კლინიკურ კვლევებში, როდესაც ხდებოდა მეთოტრექსატის კომბინირებულად მიღება ეტანორცეპტთან ერთად, ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების წარმოქმნის სიხშირე შეადგენდა %0,47 (ანუ „არა ხშირი“-ის კატეგორიაში შედის). პოსტმარკეტინგული კვლევებში გვაქვს მონაცემები ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების წარმოქმნასთან

დაკავშირებით (პნევმონია, ფილტვის ფიბროზის ჩათვლით), ზოგიერთ მათგანში ლეტალური შედეგი დადგა.

ერთდროული მკურნალობა პრეპარატებით ენბრელი და ანაკინრა

ზრდასრულ პაციენტების კვლევებში, რომლებიც გადიოდნენ კომბინირებულ მკურნალობას პრეპარატებით ენბრელი და ანაკინრა, უფრო მაღალი იყო მძიმე ინფექციების წარმოქმნის თანაფარდობა, ვიდრე მხოლოდ პრეპარატ ენბრელით მკურნალობის შემთხვევაში და პაციენტთა 2%-ს (3/139) განუვითარდა ნეიტროპენია (ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა - 1000/მმ3). ერთ პაციენტს, რომელთანაც გვქონდა ნეიტროპენიის შემთხვევა, განუვითარდა ცელულიტი, რომელიც ალაგდა ჰოსპიტალიზაციის შემდეგ (იხილეთ თავი 4.4 და თავი 4.5).

ღვიძლის ფერმენტების მატება

ეტანერცეპტის საკონტროლო კლინიკურ კვლევებში, (წყვილი ბრმა კვლევა პერიოდულად), როდესაც არ ხდებოდა მეტოტრექსატის კომბინირებულად მიღება ეტანორცეპტთან ერთად, ღვიძლის ფერმენტების მატების სიხშირე შეადგენდა %0,54 (ანუ „არა ხშირი“-ის კატეგორიაში შედის). ხოლო როდესაც ხდებოდა მეტოტრექსატის კომბინირებულად მიღება ეტანორცეპტთან ერთად, ღვიძლის ფერმენტების მატების სიხშირე შეადგენდა %4,18 (ანუ „ხშირი“-ის კატეგორიაში შედის).

აუტოიმუნური ჰეპატიტი

ეტანერცეპტის საკონტროლო კლინიკურ კვლევებში, როდესაც არ ხდებოდა მეტოტრექსატის კომბინირებულად მიღება ეტანორცეპტთან ერთად, აუტოიმუნური ჰეპატიტის წარმოქმნის სიხშირე შეადგენდა %0,02 (ანუ „იშიათი“-ს კატეგორიაში შედის). ხოლო როდესაც ხდებოდა მეტოტრექსატის კომბინირებულად მიღება ეტანორცეპტთან ერთად, აუტოიმუნური ჰეპატიტის წამოქმნის სიხშირე შეადგენდა %0,24 (ანუ „არა ხშირი“-ს კატეგორიაში შედის).

ბავშვთა ასაკი (პედიატრიული პოპულაცია)

არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში არასასურველი ეფექტების გამოვლენა.

როგორც წესი, არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების სიხშირე, სახეობა და სიმძიმე ანალოგიურია ზრდასრულებში გამოვლენილი შემთხვევებისა. შედარებითი ანალიზი, განსხვავებები და სხვა სპეციფიკური მახასიათებლები განხილულია ქვემოთ მოყვანილ თავებში.

2 წლიდან 18 წლამდე პოპულაციაში ჩატარებული კლინიკური კვლევების თანახმად, არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში გამოვლენილი ინფექციების სიმძიმე, როგოც წესი არის მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის, პედიატრიულ პოპულაციაში ხშირად გამოვლენილი, ფეხზე გადატანილი ინფექციების მსგავსად.

დაფიქსირებულია შემდეგი მძიმე გვერდითი მოვლენები - შედეგების გარეშე განკურნებადი ვარიცელა, ასეპტიკური მენინგიტის ნიშნებითა და სიმპტომებით (იხილეთ თავი 4.4), აპენდიციტი, გასტროენტერიტი, დეპრესიას/პიროვნულ აშლილობა, კანის წყლული, ეზოფაგიტი/გასტრიტს, A ჯგუფის სტრეპტოკოკურ სეპტიური შოკი, ტიპი 1 შაქრიან დიაბეტი და რბილი ქსოვილების და პოსტოპერაციული ჭრილობის ინფექციები.

4 წლიდან 17 წლამდე პოპულაციაში ჩატარებული 3 თვიანი კლინიკური კვლევების თანახმად (1 ნაწილი ღია ეტიკეტირების) , არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში 69 ბავშვიდან 43 ბავშვ პაციენტში (%62) გამოვლინდა ინფექციის შემთხვევა და 12 თვიანი ღია ეტიკეტირების გრძელვადიან კვლევაში, სადაც მონაწილეობდა 58 პაციენტი, ინფექციების სიმძიმე წინა კვლევის იდენტური იყო .

არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების სიხშირე, სახეობა და სიმძიმე ანალოგიურია ზრდასრულ რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, პრეპარატ ენბრელის გამოყენებასთან დაკავშირებული კვლევის შედეგისა და უმრავლეს შემთხვევისა ის არის მსუბუქი სიმძიმის. ბევრი გვერდითი მოვლენა დაფიქსირდა უფრო ხშირად 69 არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტში, რომლებიც იღებდნენ ენბრელს 3 თვის განმავლობაში, ვიდრე 349 ზრდასრული რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტში. ეს გვერდითი მოვლენები იყო თავის ტკივილი (პაციენტთა 19%, 1.7 შემთხვევა/პაციენტ წელიწადში), გულისრევა (%9, 1 შემთხვევა/ პაციენტი წეილწადში), მუცლის ტკივილი (%19, 0,74 შემთხვევა/ პაციენტი წელიწადში) და ღებინება (%13, 0,74 შემთხვევა/ პაციენტი წელიწადში).

არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებშო დაფიქსირდა მაკროფაგების აქტივაციის სინდრომის 4 შემთხვევა.

პოსტმარკეტინგული კვლევების მიხედვით, არასრულწლოვანთა იდიოპათიური ართრიტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პრეპარატით ენბრელი, დაუფიქსირდათ ანთებითი ნაწლავის დაავადება და უვეიტი. ეს სიმპტომები მალევე გაქრა, პრეპარატის მიღების შეჩერების შემდეგ და ხელახალი მიღების შემდეგ, კვლავ გამოვლინდა იგივე სიმპტომები.

დაფის ფსორიაზის მქონე პედიატრიულ პაციენტებში გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები

4 წლიდან 17 წლამდე პოპულაციაში ჩატარებული კლინიკური კვლევების თანახმად, რომელიც ჩატარდა 211 პედიატრიულ პაციენტში და კვლევის ხანგრძლივობა შეადგენდა 48 კვირას, გამოვლენილი გვერდითი მოვლენების სიხშირე, სახეობა და სიმძიმე ანალოგიურია ზრდასრულებში გამოვლენილი შემთხვევებისა.

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება

პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება დიდი მნიშვნელობის მატარებელია, რაც თავის მხრივ, წამლის სარგებლის/რისკის მუდმივი მონიტორინგის საშუალებას იძლევა. ნებისმიერი საეჭვო გვერდითი რეაქციის შესახებ ჯანდაცვის პესონალის მიერ უნდა ეცნობოს თურქეთის ფარმაკოლოგიური ზედამხედველობის ცენტრს (TÜFAM-ს). (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; ტელეფონი: 0 800 314 00 08; ფაქსი: 0 312 218 35 99)

4.9 დოზის გადაჭარბება და მისი მკურნალობა

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ჩატარებული კვლევების მიხედვით, დოზის შემზღუდველი ტოქსიკურობა არ გამოვლენილა.

ყველაზე დიდი დოზა იყო 32 მგ/მ2 ინტრავენურად შეყვანილი, რასაც მოჰყვა 16 მგ/მ2 კანქვეშ შეყვანილი დოზა, კვირაში ორჯერ. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულმა პაციენტმა შემთხვევით მიიღო 62 მგ ენბრელი კანქვეშ კვირაში ორჯერ 3 კვირის განმავლობაში და არ გამოუვლინდა რაიმე სახის გვერდითი მოვლენები.

პრეპარატი ენბრელისათვის რაიმე სახის დამტკიცებული ანტიდოტი არ არსებობს.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: იმუნოსუპრესანტი, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი-ალფა (TNF-Alpha) ინჰიბიტორები.

ATC კოდი: L04AB01

მოქმედების მექანიზმი:

სახსრების პათოლოგია რევმატოიდული ართრიტისა და ანკილოზური სპონდილიტის დროს და კანის პათოლოგია ვულგარული ფსორიაზის დროს ძირითადად განპირობებულია ანთების საწინააღმდეგო მოლეკულებით, რომლებსაც აკონტროლებენ TNF. ეტანერცეპტი ავლენს თავის ეფექტს კონკურენტული ინჰიბირებით TNF-თან შეკავშირებისას უჯრედის ზედაპირზე, არღვევს მათ ბიოლოგიურ აქტივობას და ხელს უშლის TNF-დამოკიდებულ უჯრედულ პასუხებს. ეტანერცეპტმა ასევე შეიძლება შეცვალოს ბიოლოგიური პასუხები, რომლებიც რეგულირდება TNF-ით ან აკონტროლებს სხვა მოლეკულებს (მაგ., ციტოკინებს, ადჰეზიურ მოლეკულებს ან პროტეინაზებს).

ფარმაკოდინამიკური ზემოქმედება

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF), ფუნქციონირებს როგორც დომინანტური ციტოკინი რევმატოიდულ ართრიტთან ასოცირებულ ანთებაში. TNF-ის დონის მომატება ასევე აღმოჩენილია ფსორიაზული ართრიტის მქონე პაციენტების სინოვიუმსა და ფსორიაზულ ფილებში, აგრეთვე მაანკილოზებელი სპონდილიტის მქონე პაციენტების სინოვიალურ ქსოვილებში და შრატში.

ფსორიაზულ ფილებში, ანთებითი უჯრედების ინფილტრაცია, მათ შორის T უჯრედების, იწვევს TNF-ის დონის ზრდას ფსორიაზულ დაზიანებებში, იმ მაჩვენებელთან შედარებით, რომელიც გვაქვს კანის შემთხვევებში, ფსორიაზული დაზიანების გარეშე.

როგორც TNF-ის კონკურენტული ინჰიბიტორი, Enbrel აფერხებს მის შეკავშირებას უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორებთან და აფერხებს მის ბიოლოგიურ აქტივობას.

TNF და ლიმფოტოქსინი არის ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინები, რომლებიც აკავშირებენ უჯრედის ზედაპირის ორ ცალკეულ რეცეპტორს: 55 კილოდალტონს (p55) და 75 კილოდალტონს (p75) სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის რეცეპტორებს (TNFR). ორივე TNFR ბუნებრივად დაკავშირებული მემბრანასთან და არის ხსნადი ფორმით.

TNF და ლიმფოტოქსინი ძირითადად ჰომოტრიმერულია და მათი ბიოლოგიური აქტივობა დამოკიდებულია მათ ჯვარედინი კავშირზე TNFR-ებთან უჯრედის ზედაპირზე. ხსნად დიმერულ რეცეპტორებს, როგორიცაა ეტანერცეპტი, აქვთ უფრო მაღალი მსგავსება TNF-ის მიმართ, ვიდრე მონომერულ რეცეპტორებს და არიან TNF-ის უაღრესად კონკურენტუნარიანი ინჰიბიტორები, რომლებიც კრავენ მათ უჯრედულ რეცეპტორებთან. გარდა ამისა, იმუნოგლობულინების Fc ზონის გამოყენება დიმერული რეცეპტორების სტრუქტურაში, როგორც შერწყმის სტრუქტურები, ახანგრძლივებს შრატში ეტანერცეპტის ნახევარგამოყოფის პერიოდს.

ამ თავში მოცემულია შემდეგი კვლევების მონაცემები: რევმატოიდული ართრიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ჩატარებული ოთხი რანდომიზებული საკონტროლო კვლევა,

ფსორიაზული ართრიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ჩატარებული ერთი კვლევა, ანკილოზური სპონდილიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ჩატარებული ერთი კვლევა, არარადიოგრაფიული აქსიალური სპონდილოართრიტის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ჩატარებული ერთი კვლევა, დაფის ფსორიაზის მქონე ზრდასრულ პაციენტებში ჩატარებული ოთხი კვლევა, არასრულწლოვანთა იდიოპატური ართიტთან დაავშირებული სამი კვლევა და დაფის ფსორიაზის მქონე პედიატრიულ პაციენტებში ჩატარებული ერთი კვლევა.

რევმატოიდული ართრიტი ზრდასრულ პაციენტებში

პრეპარატ ენბრელის ზემოქმედება შეფასებულ იქნა რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებად კვლევაში. აღნიშნულ კვლევაში მონაწილეობდა აქტიური რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული 234 ზრდასრული პაციენტი, რომელთაც უტარდებოდათ მკურნალობა სულ მცირე ერთი და ყველაზე ბევრი ოთხი დაავადების მოდიფიკატორი, ანტირევმატიზმული პრეპარატებით (DMARD) და რომელი მკურნალობაც წარუმატებელი აღმოჩნდა. ზედიზედ 6 თვის განმავლობაში კვირაში ორჯერ გამოიყენებოდა კანქვეშ 10 მგ ან 25 მგ პრეპარატი ენბრელი ან პლაცებო. ამერიკული რევმატოლოგიური კოლეჯის (ACR) მიერ მიღებული პასუხების შესაბამისად, ამ საკონტროლო კვლევის შედეგები ცნეს, როგორც რევმატოიდული ართრიტის პროცენტული გაუმჯობესება.

ენბრელით ნამკურნალებ პაციენტებს ჰქონდათ უფრო მაღალი ACR 20 და 50 რეაქციები 3 და 6 თვეში, ვიდრე პლაცებოთი ნამკურნალებ პაციენტებში (ACR 20: 3 და 6 თვეში შესაბამისად ენბრელისათვის 62% და 59%, პლაცებოსთვის 23% და 11%, ACR 50: 3 და 6 თვეში შესაბამისად, ენბრელისავის 41% და 40%, პლაცებოსათვის 8% და 5%, ACR 20 და ACR 50 რეაქციებისათვის, სხვადასხვა პერიოდულობით, ენბრელ $p<0.01$ პლაცებოსთან შედარებით).

მაშინ, როდესაც ენბრელით ნამკურნალებ ზრდასრულ პაციენტთა 15 პროცენტში (3 და 6 თვეში) მიღებულია ACR 70 რეაქციის შემთხვევა, პლაცებოს ჯგუფში ეს მაჩვენებელი 5%-ით ნაკლები იყო. პრეპარატ ემბრელით მკურნალ პაციენტებში კლინიკური რეაქციები, როგორც წესი, მკურნალობის დაწყებიდან 1-2 კვირის შემდეგ ვლინდება და 3 თვის შემდეგ სრულად ვლინდება. დაფიქსირდა დოზა-რეაქციის პროპორციულობა. 10 მგ-ით უზრუნველყოფილი ეფექტურობა, პლაცებოსათვის 25 მგ-მდეა.

ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარი (HAQ) ივსებოდა კვარტალურად მთელი კვლევის განმავლობაში, რომელიც მოიცავდა ფუნქციის დაკარგვის, ფსიქიკური ჯანმრთელობის, ზოგადი ჯანმრთელობისა და ართრიტთან დაკავშირებულ ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ კითხვარის შევსებას. ენბრელის ჯგუფის პაციენტებთან 3 და 6 თვის შემდეგ ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის (HAQ) მონაცემები გაუმჯობესდა.

ართრიტის სიმპტომები ჩვეულებრივ ბრუნდება ენბრელ-ის მიღების შეწყვეტიდან ერთი თვის განმავლობაში. ღია ეტიკეტირების კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით, 24 თვიანი მკურნალობის შემდეგ შესვენებისა და ენბრელის ხელახალი მიღების შედეგები იდენტური იყო შესვენების გარეშე მკურნალობის კურსის შედეგებისა. ღია ეტიკეტირების გაფართოებულ კვლევებში, მდგრადი შედეგები 10 წლამდე გაგრძელდა, როდესაც პაციენტები ღებულობდნენ ენბრელს შეუფერხებლად.

აქტიური რევმატოიდული ართრიტის მქონე 632 პაციენტზე ჩატარდა კვლევა, რომელთან ადრე არ ჰქონდათ მიღებული მეტოტრექსატი და ჩატარდა შედარებითი კვლევა პრეპარატ ენბრელისა და მეტოტრექსატის მიღებულ მონაცემებს შორის. 24 თვემდე, კვირაში ორჯერ, კანქვეშა ინექციით 10მგ ან 25 მგ-იანი ენბრელის დოზები იყო გამოყენებული. მეთოტრექსატის დოზები კი ასე გადანაწილდა- კვლევის პირველ 8 კვირის განმავლობაში 7,5 მგ/კვირაში,

ხოლო შემდეგ კვირეებში დოზა გაიზარდა 20მგ/კვირაში და მკურნალობა გაგრძელდა 24 კვირამდე. ენბრელის 25 მ-იანი დოზით 2 კვირიანი მკურნალობის კურსმა მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება აჩვენა, მსგავსი იყო წინა ვლევებში მიღებული შედეგებისა და გაგრძელდა 24 კვირის განმავლობაში. ენბრელის 25მგ-იანი დოზით მკურნალობამ 12 თვის განმავლობაში თვალსაჩინო გაუმჯობესება უზრუნველყო, პაციენტების დაახლოებით 44% ოროცენტუ დაუბრუნდა HAQ მაჩვენებლებს (0,5 ზე დაბალი). ეს დადებითობა შენარჩუნდა კვლევის 2 წლის განმავლობაში.

ამ კვლევაში რადიოგრაფიულად შეფასდა სახსრის სტრუქტურული დაზიანება და გამოიხატა როგორც ცვლილება შარპის ზოგადი ქულის -Total Sharp Score (TSS), რომლის კომპონენტებია ეროზიის მაჩვენებელი და სახსრის სივრცის შევიწროება (JSN). შეფასდა ხელის/მაჯის და ფეხის კიდურის რადიოგრაფიები 6,12 და 24 თვეში. 10 მგ-იანი ენბრელის მიღებამ 25 მგ-იან დოზასთან შედარებით, მთლიანობაში უფრო დაბალი ეფექტურობა გამოავლინა. ენბრელის 25 მგ-იანმა დოზამ როგოც 12 თვიან, ასევე 24 თვიან მკურნალობისას ეროზიის მაჩვენებლების კუთხით მეთოტრექსატასთან შედარებით მნიშვნელოვანი უპირატესობა გამოავლინა. მეთოტრექსატის და ენბრელის 25 მგ-იანი დოზის დროს (TSS) და (JSN) შორი სხვაობა სტატისტიკური თვალსაზისით მნიშვნელოვანი არ იყო. შედეგები გადანაწილდა ქვემოთ მოცემული სახით.

რენტგენოგრაფიული პროგრესირება: ენბრელი და მეტოტრექსატის შედარება RA პაციენტებში -3 წლის განმავლობაში

12თვე	12თვე	12თვე	12თვე	12თვე	12თვე	24თვე	24თვე	24თვე	24თვე	24თვე	24თვე
1,3	0,8	0,9	0,4	0,4	0,4	2,2	1,2	1,3	0,5	0,9	0,6
TSS	TSS	ეროზია	ეროზია	JSN	JSN	TSS	TSS	ეროზია	ეროზია	JSN	JSN

ენბრელი 25 მგ-იზანი დოზა

მიქსი სხვა პრეპარატების

P<0.05

სხვა აქტიური, საკონტროლო, ორმაგად ბრმა, რანდომიზებულ კვლევაში მოხდა შემდეგი მკურნალობის ტიპების ეფექტურობის, უსაფრთხოებისა და რადიოგრაფიული პროგრესირების შედარება : 6 თვიდან 20 წლამდე ხანგრძლივობით (საშუალოდ 5 წელი) აქტიური რევმატოიდული ართრიტის მქონე მეტოტრექსატის გარდა, სულ მცირე 1 DMARD მკურნალობაზე უშედეგო პაციენტთა 682 რაოდენობა (ზრდასრული პაციენტები), კვირაში ორჯერ მხოლოდ პრეპარატ ენბრელის 25 მგ-იანი დოზით მკურნალობა, კვირაში ერთხელ 7,5 დან 20 მგ=მდე გარდილი დოზით, მხოლოდ პრეპარატ მეთოტრექსატით მკურნალობა და კომბინირებული მურნალობა ენბრელითა და მეთოტრექსატით.

პრეპარატ მეტოტრექსატითა და პრეპარატ ენბრელით კომბინირებული მკურნალობის შედეგებმა გაცილებით მაღალი გაუმჯობესების მაჩვენებელი მოგვცა, ვიდრე ნებისმიერმა სხვა მკურნალობა. მონაცებემი ნაჩვენებია ქვემოთ მოცემულ ცხრილში. ენბრელის მონოთერაპიასა და მეთოტრექსანის მონოთერაპიასთნ შედარებით, ამ პრეპარატებით ჩატარებული კომბინირებული თერაპიის აშკარა უპირატესობები ჯერ კიდევ 24 თვის შემდეგ ფიქსირდება.

12 თვეში კლინიკური ზემოქმედების მონაცემები: 6 თვიდან 20 წლამდე ხანგრძლივობით აქტიური რევმატოიდული ართრიტის (RA) პრეპარატებით ენბრელი, მეთოტრექსიტი და კომბინირებულად ამ ორი პრეპარატით მკურნალობის მონაცემები.

საბოლოო შედეგი	მეთოტრექსატი n=228	ენბრელი n=223	ენბრელი+მეტოტრექსატი n=231
ACR შედეგები[ა]			
ACR 20	%58,8	%65,5	%74,5[+Φ]
ACR 50	%36,4	%43	%63,2[+Φ]
ACR 70	%16,7	%22	%39,8[+Φ]
DAS			
საწყისი ქულა[ბ]	5,5	5,7	5,5
52 კვირის ქულა[ბ]	3	3	2,3[+Φ]
რემისია[ბ]	%14	%18	%37[+Φ]
HAQ			
დასაწყისი	1,7	1,7	1,8
52 კვირა	1,1	1,	0,8[+Φ]

ა- პაციენტები, ვისაც 12 თვიანი მურნალობის შემდეგ არანაირი შედეგი არ ჰქონდა,ჩაერთვნენ კვლევაში.

ბ-დაავადების აქტივობის ქულა DAS-ისთვის მაჩვენებლები საშუალოა.

გ- რემისია, DAS<1,6 -ით განისაზღვრა

ორმაგი შედარების p-მაჩვენებლები (სიდიდეები): + = ენბრელი + მეთოტრექსატი, მეთოტრექსატთან შედარება როდესც p<0,05 და Φ= ენბრელი+მეთოტრექსატი, ენბრელთან შედარება, როდესაც p<0,05

რენტგენოგრაფიული პროგრესი 12 თვეზე მნიშვნელოვნად ნაკლები იყო ენბრელის ჯგუფში, ვიდრე მეთოტრექსატის ჯგუფში, ამასთან კომბინაცია მნიშვნელოვნად უკეთესია, ვიდრე რომელიმე მონოთერაპია რენტგენოგრაფიული პროგრესირების შენელებისთვის (იხილეთ ქვემოთ ცხრილი)

რენტგენოგრაფიული პროგრესირება: 6 თვიდან 20 წლამდე ხანგრძლივობით აქტიური რევმატოიდული ართრიტის (RA) პრეპარატებით ენბრელი, მეთოტრექსიტი და კომბინირებულად ამ ორი პრეპარატით მკურნალობის მონაცემები (12 თვიანი მკურნალობის მონაცემები)

მეტოტრექსატი	ენბრელი	კომბინირებული	მეტოტრექსატი	ენბრელი	კომბინირებული	მეტოტრექსატი	ენბრელი	კომბინირებული
2,80	0,52	0,54	1,58	0,21	0,10	1,12	0,32	0,23
TSS	TSS	TSS	ეროზია	ეროზია	ეროზია	JSN	JSN	JSN

ორმაგი შედარების p-მაჩვენებლები (სიდიდეები):* = ენბრელის და მეტოტრექსანის შედარება p<0,05 , + = ენბრელი+ მეტოტრექსანის მხოლოდ მეტოტრექსანთან ედარება, როდესაც p<0,05 და Φ= ენბრელი+მეთოტრექსატი, ენბრელთან შედარება, როდესაც p<0,05.

ენბრელის მონოთერაპიასა და მეტოტრექსანის მონოთერაპიასთნ შედარებით, ამ პრეპარატებით ჩატარებული კომბინირებული თერაპიის აშკარა უპირატესობები ჯრ კიდევ 24 თვის შემდეგ ფიქსირდება.

ანალიზში, სადაც ყველა პაციენტი, ვინც რაიმე მიზეზით დატოვა კვლევა, ჩაითვალა დაავადება პროგრესირებულად, პროგრესირების გარეშე პაციენტების წილი (TSS ცვლილება ≤0.5) 24 თვეზე ენბრელ+ მეტოტრექსატთან კომბინირებული ჯგუფში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ცალკე აღებულ ენბრელში ან ცალკე აღებულ მეთოტრექსატში (შესაბამისად, 62%, 50% და 36%, p<0.05). განსხვავება მხოლოდ ენბრელსა და მხოლოდ მეტოტრექსატს შორის ასევე მნიშვნელოვანი იყო (p<0.05). კვლევაში, 24 თვიანი მკურნალობის დასრულების შემდეგ , არა პროგრესირებადი პაციენტების თანაფარდობა შესაბამისად იყო %78. %70 და %61.

აქტიური რევმატოიდული ართრიტის მქონე 420 პაციენტზე ჩატარდა ორმაგად ბრმა, პლაცებოზე კონტროლირებადი კვლევა, კვირაში ერთხელ გამოიყენებოდა ენბრელის 50 მგ-იანი დოზა (ან 25 მგ 2 ცალი ინექცია კანქვეშ). ამ კვლევაში 53 პაციენტი პლაცებოზე, 214 პაციენტი კი კვირაში ერთხელ იღებდა ენბრელის 50 მგ დოზას და 153 პაციენტი კვირაში ორჯერ ენბრელის 25 მგ-იან დოზას. ენბრელის ორივე მკურნალობის რეჟიმის მონაცემები 8 კვირის თავზე რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, მსგავსი იყო ნიშნებითა და სიმპტომებით. 16 კვირის მონაცემებმა არ აჩვენა მსგავსება (არანაკლები ეფექტურობის) მკურნალობის ორ სქემას (რეჟიმს) შორის. ენბრელის ერთჯერადი 50 მგ/მლ ინექცია იყო ბიოექვივალენტური ორი ერთდროული 25 მგ/მლ ინექციისა.

ფსორიაზული ართრიტი ზრდასრულ პაციენტებში

პრეპარატ ენბრელის ზემოქმედება შეფასებულ იქნა რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებად კვლევაში. აღნიშნულ კვლევაში მონაწილეობდა ფსორიაზული ართრიტით დაავადებული 205 ზრდასრული პაციენტი, მათი ასაკი მერყეობდა 18-დან 70 წლამდე და ჰქონდათ აქტიური ფსორიაზული ართრიტის (≥3 შეშუპებული სახსარი და ≥3 მგრძნობიარე სახსარი) ამ ფორმათაგან სულ მცირე ერთი დაავადება: (1) დისტალური ინტერფალანგეალური (DIP) დაზიანება, (2) პოლიართიკულური ართრიტი (რევმატოიდული კვანძების არარსებობა და ფსორიაზის არსებობა) (3) დამასახიჩრებელი ართრიტი (4) ასიმეტრიული ფსორიაზული ართრიტი ან (5) სპონდილიტის მაგვარი ანკილოზი. გარდა ამისა, ≥ 2 სმ- დაფიქსირდა დაფის ფსორიაზი, რომელიც ხასიათდება როგორც სამიზნე დაზიანება. მანამდე პაციენტებმა ჩაიტარეს მკურნალობა NSAII (%86), DMARD (%80) და კორტიკოსტეროიდული მკურნალობა (%24). პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ მეთტოტრექსატის თერაპიას (სტაბილური ≥ 2 თვის განმავლობაში) შეძლეს მეტოტრექსატით თერაპიის გაგრძელება ფიქსირებული დოზით - ≤ 25 მგ/კვირაში. ენბრელის 25 მგ დოზას (რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში დოზირების კვლევების საფუძველზე) ან პლაცებოს იღებდნენ კანქვეშა ინექციის გზით კვირაში ორჯერ 6 თვის განმავლობაში. ორმაგად ბრმა კვლევის დასასრულს, პაციენტებმა შეძლეს ჩართულიყვნენ ღია ეტიკეტირების გაფართოებულ კვლევაში, რომელიც სულ 2 წელი გაგრძელდა.

კლინიკური პასუხები გამოისახებოდა, როგორც პაციენტების ის პროცენტი, რომლებმაც მიაღწიეს ACR20, 50.70 პასუხს, და პაციენტების იმ წილს, რომლებმაც მიაღწიეს გაუმჯობესებას **ფსორიაზული ართრიტის რეაგირების კრიტერიუმებში** (PsARC). შედეგები ნაჩვენებია ქვემოთ მოცემულ ცხრილში

ფსორიაზული ართრიტის მქონე პაციენტების პასუხები პლაცებოზე კონტროლირებად კვლევაში

	პაციენტების პროცენტი	პაციენტების პროცენტი
	პლაცებო	ენბრელა
ფსორიაზული ართრიტი	n=104	n=101
ACR20		
3 თვე	15	59[ბ]
6 თვე	13	50[ბ]
ACR50		
3 თვე	4	38[ბ]
6 თვე	4	37[ბ]
ACR70		
3 თვე	0	11[ბ]
6 თვე	1	9[ბ]
PsARC		
3 თვე	31	72[ბ]
6 თვე	23	70[ბ]

ა- კვირაში ორჯერ 25 მგ ნბრელი კანქვეშ

ბ- p<0.001, ენბრელი და პლაცებო

გ - p<0.01, ენბრელი და პლაცებო

ენბრელით მკურნალ, ფსორიაზული ართრიტის მქონე პაციენტებში კლინიკური შედეგები პირველი ვიზიტის დროს (4 კვირაში) უკვე სახეზე იყო და შენარჩუნდა მომდევნო 6 თვის განმავლობაში. პრეპარატი ენბრელი იყო მნიშვნელოვნად უკეთესი ვიდრე პლაცებო, დაავადების აქტივობის ყველა მაჩვენებლის თვალსაზრისით (p<0,001), ხოლო შედეგები იყო იდენტური როგორც მეტოტრექსონით კომბინირებული მკურნალობის დროს, ასევე მის გარეშე. ფსორიაზული ართრიტის მქონე პაციენტებში მუდმივად ხდებოდა მათი ცხოვრების ხარისხის მონიტორინგი დროის სხვადასხვა მონაკვეთში. ენბრელით ნამკურნალებ ფსორიაზული ართრიტის მქონე პაციენტებში ფუნქციის დაკარგვის ინდექსის მაჩვენებელი, დროის სხვადასხვა მონაკვეთში უფრო მეტად გაუმჯობესდა ვიდრე ეს მოხდა პლაცებოს შემთხვევაში (p<0,001).

ფსორიაზული ართრიტის კვლევებში ასევე შეფასდა რენტგენოგრაფიული ცვლილებები. ანალიზში, სადაც ყველა პაციენტი, ვინც რაიმე მიზეზით დატოვა კვლევა, ჩაითვალა პროგრესირებადი დაავადების მქონე, პრეპარატი ენბრელით 12 თვიანი მკურნალობის ჯგუფში, პროგრესირების გარეშე პაციენტების წილი (TSS ცვლილება ≤0.5) უფრო მაღალი იყო, ვიდრე პლაცებოს შემთხვევაში (შესაბამისად, 73%, და 47%, p≤0.001). ენბრელინის ეფექტურობა რენტგენოგრაფიულ პროგრესირებაზე შენარჩუნდა პაციენტებში, რომლებმაც განაგრძეს მკურნალობა მეორე წლის განმავლობაში. პერიფერიული სახსრის დაზიანების შენელება დაფიქსირდა პაციენტებში პოლიარტიკულური სიმეტრიული სახსრის დაზიანებით.

საშუალო წლიური ცვლილება (SE) საწყის ეტაპთან შედარებით

	პლაცებო	ეტანერცეპტი
ხანგრძლივობა	n=104	n=101
12 თვე	1 (0,29)	-0,03 (0,09)[ა]

SE - სტანდარტული შეცდომა

ა- p=0,0001

ენბრელით მკურნალობამ უზრუნველყო ფიზიკური ფუნქციის გაუმჯობესება ორმაგად ბრმა კვლევების განმავლობაში და ეს სარგებელი შენარჩუნდა გრძელვადიანი მკურნალობის პირობებშიც, რომელიც გაგრძელდა 2 წლამდე.

პაციენტებში მაანკილოზებელი სპონდილიტის მსგავსი და მუტილანური ტიპის ართრიტის ფსორიაზული ართროპათიით, არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულება ენბრელის ეფექტურობის შესახებ, საკვლევი პაციენტების მცირე რაოდენობის გამო.

ფსორიაზული ართრიტის პაციენტებში კვირაში 50 მგ-იანი დოზის გამოყენებით რაიმე სახის კვლევა არ ჩატარებულა. ამ ტიპის პაციენტებში კვირაში ერთი დოზის ეფექტურობის დამადასტურებელი რაიმე მტკიცებულება არ არსებობს, ვეყრდნობით მხოლოდ მაანკილოზებელი სპონდილიტის მქონე პაციენტებში ჩატარებული კვლევების მონაცემებს.

მაანკილოზებელი სპონდილიტი ზრდასრულ პაციენტებში

კვირაში ორჯერ 25 მგ-იანი დოზით პრეპარატ ენბრელის ეფექტურობის მაჩვენებელის შედარება მოხდა პლაცებოთ მკურნალობასთან 3 რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა კვლევაში. მონაწილეობდა 401 პაციენტი, აქედან 203 პაციენტი გადიოდა მკურნალობას პრეპარატი ენბრელით. ამ კვლევებიდან ყველაზე დიდ კვლევაში (n=277) შესწავლილი იქნა მაანკელოზებელი სპონდილიტის მქონე 18-70 წლამდე პაციენტი.

აქტიური AS; განისაზღვრა, როგორც ვიზუალური ანალოგური შკალის (VAS) ქულა ≥30 დილის შებოჭილობის საშუალო ხანგრძლივობისა და სიმძიმისთვის, VAS ქულით ≥30 შემდეგი 3 პარამეტრიდან მინიმუმ ორისთვის: პაცინეტის საერთო შეფასება VAS ქულები ღამის ტკივილებისა და მთლიანი ზურგის ტკივილების დროს, ასევე 10 კითხვის საშუალო მაჩვენებელს Bath-ის ანკილოზური სპონდილიტის ფუნქციონალური ინდექსი (BASFI). NSAII, DMARD და კორტიკოსტეროიდული მკურნალობის მქონე პაციენტებმა შეძლეს ფიქსირებული დოზით ამ პრეპარატებით მკურნალობის გაგრძელება .

ეფექტურობის პირველადი საზომი (ASAS 20) 4 ASAS კრიტერიუმიდან მინიმუმ 3-ში (პაციენტის გლობალური შეფასება, ზურგის ტკივილი, BASFI და ანთება) არის 20%-იანი გაუმჯობესება და სხვა კრიტერიუმებში გაუარესების გარეშე. ASAS 50 და 70 შედეგებში შესაბამისად %50 და %70-ში გაუმჯობესების იგივე კრიტერიუმები იქნა გამოყენებული.

პლაცებოსთან შედარებით, პრეპარატ ენბრელით მკურნალობა ASAS20, ASAS50, ASAS70-ში მკურნალობის დასაწყისშივე 2 კვირიან ადრეულ ეტაპზე გაუმჯობესებით დასრულდა.

პლაცებო კონტროლირებად კვლევაში ანკელოზური სპონდილიტის მქონე პაციენტების შედეგები:

	პაციენტების პროცენტი	პაციენტების პროცენტი
ანკილოზური სპონდილიტის შედეგები	პლაცებო N=139	ენბრელა N=138
ASAS20		
2 კვირა	22	46[ა]
3თვე	27	60[ა]
6 თვე	23	58[ა]
ASAS50		
2 კვირა	7	24[ა]
3თვე	13	45[ა]
6 თვე	10	42[ა]
ASAS70		
2 კვირა	2	12[ბ]

3თვე	7	29[ბ]
6 თვე	5	28[ბ]

ა- p<0.001, ენბრელი და პლაცებო

ბ - p=0.002, ენბრელი და პლაცებო

ენბრელით მკურნალ, ანკილოზური სპონდილიტის მქონე პაციენტებში კლინიკური შედეგები პირველი ვიზიტის დროს (2 კვირაში) უკვე სახეზე იყო და შენარჩუნდა მომდევნო 6 თვის განმავლობაში. საწყის ეტაპზე შედეგები იყო ანალოგიური, როგოც დამატებითი მკურნალობის მქონე , ისევე დამატებითი მკურნალობის არ მქონე პაციენტებში.

ანკილოზურ სპონდილიტთან დაკავშირებულ კიდევ ორ პატარა კვლევაში, იდენტური შედეგები დაფიქსირდა.

მეოთხე კვლევაში, აქტიური ანკილოზური სპონდილიტის მქონე 356 პაცინეტში ჩატარებული ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებად კვლევაში მოხდა მკურნალობის ორი სქემის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მონაცემების შედარება: კვირაში ერთხელ 50 მგ-იანი დოზის, ან კვირაში ორჯერ 25 მგ-იანი დოზისათვის. ამ კვლევების საფუძველზე შეგვიძლია ვთქვათ რომ კვირაში ერთხელ 50 მგ-იანი დოზის, ან კვირაში ორჯერ 25 მგ-იანი დოზის გამოყენებისას უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის პროფილები იდენტურია.

არარადიოგრაფიული ღერძული სპონდილიტი ზრდასრულებში

პრეპარატ ენბრელის ზემოქმედება არარადიოგრაფიული ღერძული სპონდილიტის მქონე პაციენტებში: ჩატარდა 12 კვირიანი, რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებადი კვლევა. ASAS კლასიფიკაციის კრიეტერიუმების შესაბამისად შესწავლილ იქნა 215 ზრდასრული პაციენტი, რომელთა ასაკი იყო 18-49 წლამდე. ორმაგად ბრმა კვლევებში ჩართული პაციენტები იღებდნენ 12 კვირის განმავლობაში, კვირაში ერთხელ პრეპარატ ენბრელის 50 მგ-იან დოზას ან პლაცებოს. ეფექტურობის პირველადი საზომის (ASAS40) , ოთხი კრიტერიუმიდან სულ მცირე სამ კრიტერიუმში 40%-იანი გაუმჯობესება ხოლო დარჩენილ ერთ კრიტერიუმში გაუარესება არ უნდა გამოვლენილიყო. ორმაგად ბრმა კვლევის პერიოდს, მოჰყვა ღია ეტიკეტირების პერიოდი, რომელშიც ყველა პაციენტი იღებდა 50 მგ ენბრელს ყოველკვირეულად, დამატებით 92 კვირის განმავლოაში.

პრეპარატ ენბრელით მკურნალობა, პლაცებოსთან შედარებით ASAS40, ASAS20 და ASAS5/6-ში მნიშვნელოვანი გაუმჯობესებით დასრულდა. გარდა ამისა, ASAS-ის ნაწილში რემისია და BASDAI 50-სთვისაც გაუმჯობესება დაფიქსირდა.

პლაცებოს კონტროლირებად nr-AxSpa კვლევაში ეფექტურობის პასუხი: პაციენტების პროცენტული მაჩვენებელი, რომლებმაც დაასრულეს მკურნალობა.

12 კვირაში ორმაგად ბრმა კვლევის ლინიკუირ შედეგები	პლაცებო N=106 და 109*	ენბრელი N=103 და 105*
ASAS**40	15,7	32,4[ბ]
ASAS 20	36,1	52,4[ბ]
ASAS 5/6	10,4	33[ა]
ASAS რემისია	11,9	24,8[ბ]
BASDAI ***50	23,9	438[ბ]

*- ზოგიერთმა პაციენტმა კვლევის დასრულებისათვის სწორი მონაცემები არ გასცა

**- ASAS = სპონდილოართრიტის შეფასების საერთაშორისო საზოგადოება

***- BASDAI = BATH ანკილოზური სპონდილიტის დაავადების აქტივობის ინდექსი

ა-: p<0.001, ბ- p<0.01, გ- p<0.05, რიგრიგობით ენბრელი და პლაცებო

პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ ენბრელით 12 კვირის განმავლობაში, ჰქონდათ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება SPARCC-ის შკალის მიხედვით (კანადის სპონდილოართრიტის კვლევის კონსორციუმი) საკრალური სახსრის MRI-ით გაზომილი. დასაწყისში საშუალო ცვლილება, ენბრელით მკურნალ პაციენტებში 3,8 (N =95), პლაცებოთი მკურნალ პაციენტებში 0,8 (N =105) შეადგენდა (p<0.001). 104 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ ენბრელით ნამკურნალებ პაციენტებში MRI-ით გაზომილი SPARCC-ის შკალის მიხედვით, დასაწყისთან შედარებით, საკრალური სახსრის საშუალო ცვლილება შეადგენდა 4,64 (N =153), ხოლო ხერხემლისათვის 1,4 (N =154).

ენბრელი: BASFI, EuroQol 5D ზოგადი ჯანმრთელობის მდგომარების კოეფიციენტი და SF-36 ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი, მათ შორის ფიზიკური კომპონენტის ქულა და ფიზიკური ფუნქციის შეფასების მაჩვენებელი, პლაცებოსთან შედარებით მნიშვნელოვნად უფრო გაზრდილი იყო გაუმჯობესების მაჩვენებელი.

ენბრელის მიმღებ nr-AxSpa პაციენტებში კლინიკური შედეგები პირველი ვიზიტის დროს (2 კვირა) დაფიქსირდა და 2 წლიანი მკურნალობის განმავლობაში შენარჩუნდა. ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი, ფიზიკური ფუნქციის გაუმჯობესებაც 2 წლიანი მკურნალობის განმავლობაში შენარჩუნდა. 2 წლიანმა მონაცემებმა უსაფრთხოების ახალი მაჩვენებელი არ გამოავლინა. 104 კვირაში 8 პაციენტმა მიაღწია 2 ხარისხის ზურგის რენტგენის ორმხრივ ქულებს ღერძული სპონდილოართრიტის შეცვლილი ნიუ-იორკის კრიტერიუმების მიხედვით.

დაფის ფსორიაზი ზრდასრულ პაციენტებში

სამიზნე პოპულაციაში, „მკურნალობაზე უპასუხოდ“ განსაზღვრება გულისხმობს, ან არასაკმარისი პასუხის არსებობას (PASI<50 ან PGA კარგზე ნაკლები) ან დაავადების გაუარესებას მკურნალობის დროს, სამი ძირითადი სისტემური მკურნალობიდან რომელიმე ერთ-ერთზე მაინც. როდესაც პაციენტები იღებენ საკმარის დოზებს საკმარისად ხანგრძლივად, რათა შეფასდეს მიღებული შედეგი.

პრეპარატ ენბრელის ეფექტურობა სხვა სისტემურ მკურნალობასთან შედარებით საშუალო და მძიმე ფორმის ფსორიაზის მქონე პაციენტებში არ არის შეფასებული პირდაპირი შედარებითი კვლევებით. ამის ნაცვლად, ენბრელის უსაფრთხოება და ეფექტურობა შეფასდა ოთხ რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებოზე კონტროლირებად კვლევაში. ამ ოთხ კვლევაში მონაწილე ყველა საკვლევ ჯგუფში 12 კვირიანი მკურნალობის შედეგად დაფიქსირდა PASI 75 შედეგი (ანუ , სულ მცირე %75 გაუმჯობესება).

კვლევა 1- ეს არის 2 ფაზის კვლევა ≥18 წლის ასაკის პაციენტებში აქტიური, მაგრამ კლინიკურად სტაბილური დაფის ფსორიაზით, რომელიც მოიცავს სხეულის ზედაპირის 10%-ს. 112 პაციენტი რანდომიზირებული იყო 25 მგ ენბრელით (n=57) ან პლაცებოთი (N=55), კვირაში ორჯერ, 24 კვირის განმავლობაში.

კვლევა 2 - პირველ კვლევაში მოცემული კრიტერიუმების ჩათვლით , შეფასდა 652 პაციენტი დაფის ფსორიაზის დიაგნოზით. პრეპარატი ენბრელი გამოიყენებოდა 6 თვე ზედიზედ, კვირაში ერთხელ 25 მგ-იანი დოზა, კვირაში ორჯერ 25 მგ-იანი დოზა და კვირაში ორჯერ 50 მგ-იანი დოზა. ორმაგად ბრმა კვლევისას მკურნალობის პირველ 12 კვირის განმავლობაში პაციენტები იღებდნენ პლაცებოს ან ზემოთ მოცემული ენბრელის სქემებიდან ერთ-ერთს. 12

კვირის მკურნალობის შემდეგ, პლაცებოს ჯგუფში მყოფმა პაციენტებმა დაიწყეს ენბრელით ბრმა თერაპია (25 მგ-იანი დოზა კვირაში ორჯერ), ხოლო აქტიური მკურნალობის ჯგუფების პაციენტები აგრძელებდნენ 24 კვირამდე თავდაპირველი რანდომიზებული დოზით მკურნალობას.

კვლევა 3- ამ კვლევაში მონაწილეობდა 583 პაციენტი და გამოყენებულ იქნა იგივე კრიტერიუმები, რაც მეორე კვლევის დროს. ამ კვლევაში მონაწილე პაციენტები იღებდნენ 12 კვირის განმავლობაში, კვირაში ორჯერ 25 მგ-იან დოზას ან 50 მგ-იან დოზას, ან პლაცებოს და ამის შემდეგ ყველა პაციენტი დამატებითი 24 კვირის განმავლობაში კვირაში ორჯერ ღია ეტიკეტირებულ კვლევაში 25 მგ-იან ენბრელის პრეპარატს.

კვლევა 4- ამ კვლევაში შეფასდა 142 პაციენტი და გამოყენებული იქნა იგივე კრიტერიუმები, რაც მეორე და მესამე კვლევების დროს. ამ კვლევაში მონაწილე პაციენტები იღებდნენ 12 კვირის განმავლობაში, კვირაში ერთხელ 50 მგ-იან დოზას, ან პლაცებოს და ამის შემდეგ ყველა პაციენტი დამატებითი 12 კვირის განმავლბაში კვირაში ერთხელ ღია ეტიკეტირებულ კვლევაში 50 მგ-იან ენბრელის პრეპარატს.

1 კვლევა- პლაცებოს მიმღებ ჯგუფთან (%2) შედარებით ენბრელის მკურნალობის ჯგუფში (%30) მნიშვნელოვანწილად პაციენტების უფრო მაღალ პროცენტულ ჯგუფში, 12 კვირაში დაფიქსირდა PASI 75 შედეგი ($p<0.0001$). მაშინ როდესაც 24 კვირაში, ენბრელის მკურნალობის ჯგუფში პაციენტების 56%-ში დაფიქსირდა PASI 75 შედეგი, პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებში ეს მაჩვენებელი იყო %5. კვლევების 2, 3 და 4-ის მნიშვნელოვანი მონაცემები მოყვანილია ქვემოთ ცხრილში.

 # 2, 3, და 4 კვლევებში დაფის ფსორიაზის მქონე პაციენტების შედეგები

შედეგი%	კვლევა 2	კვლევა 2	კვლევა 2	კვლევა 2	კვლევა 2	კვლევა 3	კვლევა 3	კვლევა 3	კვლევა 4	კვლევა 4	კვლევა 4
	პლაცებო	ენბრელი 25 მგ BIW	ენბრელი 25 მგ BIW	ენბრელი 50 მგ BIW	ენბრელი 50 მგ BIW	პლაცებო	ენბრელი 25 მგ BIW	ენბრელი 50 მგ BIW	პლაცებო	ენბრელი 25 მგ QW	ენბრელი 50 მგ QW
	n=166	n=162	n=162	n=164	n=164	n=193	n=196	n=196	n=46	n=96	n=90
	12კვირა	12კვირა	24კვირა[a]	12 კვირა	24კვირა[a]	12კვირა	12კვირა	12კვირა	12კვირა	12კვირა	24კვირა[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 Bb	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*- $p\leq 0.0001$, პლაცებოსთან შედარებით

ენბრელის მიმღებ დაფის ფსორიაზის მქონე პაციენტებში კლინიკური შედეგები პირველი ვიზიტის დროს (2 კვირა) დაფიქსირდა და 2 წლიანი მკურნალობის განმავლობაში შენარჩუნდა.

2 კვლევა- იგი მოიცავდა წამლისგან თავისუფალ პერიოდს, რომელშიც პაციენტები, რომლებმაც მიაღწიეს PASI შედეგის მინიმუმ 50%-ს მკურნალობის შეწყვეტიდან 24 კვირაში. პაციენტებს აკვირდებოდნენ მკურნალობისგან თავისუფალ პერიოდში, რათა ჰქონოდათ ხელახალი ხელმისაწვდომობა და რეციდივის დროის განსაზღვრის შესაძლებლობა. ფსორიაზის სიმპტომები თანდათან ხელახლა ჩნდებოდა წამლისგან თავისუფალ პერიოდში,

საშუალო დრო დაავადების რეციდივამდე შეადგენდა 3 თვეს. ფსორიაზთან დაკავშირებული მძიმე გვერდითი მოვლენები არ დაფიქსირებულა.

3 კვლევა - პაციენტების უმრავლესობა (77%), რომლებიც თავდაპირველად რანდომიზებულნი იყვნენ 50 მგ-მდე კვირაში ორჯერ და რომელთა ენბრელის დოზა შემცირდა 25 მგ-მდე კვირაში ორჯერ 12 კვირის განმავლობაში, ინარჩუნებდა PASI 75 პასუხს 36 კვირამდე. პაციენტების PASI 75 პასუხი, რომლებიც იღებდნენ 25 მგ კვირაში ორჯერ მთელი კვლევის განმავლობაში, აგრძელებდა გაუმჯობესებას 12-დან 36-ე კვირამდე.

4 კვლევა - პაციენტთა პროცენტული მაჩვენებელი PASI 75-ით 12 კვირაზე ენბრელით ნამკურნალევ ჯგუფში (38%) უფრო მაღალი იყო, ვიდრე პლაცებოთი ნამკურნალებ ჯგუფში (2%) ($p<0.0001$). ეფექტურობის შედეგები კვლავ იზრდებოდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ 50 მგ კვირაში ერთხელ მთელი კვლევის განმავლობაში, პაციენტების 71%-მა მიაღწია PASI 75 შედეგს 24 კვირაში.

გრძელვადიან (34 თვიან) ღია კვლევებში, რომლებშიც პრეპარატ ენბრელის გამოყენება ხდებოდა წყვეტის გარეშე, კლინიკური შედეგები შენარჩუნებული იყო და უსაფრთხოება მოკლევადიანი კვლევების მსგავსი იყო.

კლინიკური კვლევების მონაცემების ანალიზი, დაეხმარება კლინიცისტებს სწორად შეარჩიონ სამკურნალო დოზა მოკლევადიან ან გრძელვადიან პერსპექტივაში . აქედან გამომდინარე, შეიძლება ითქვას, რომ მოკლევადიანი თუ გრძელვადიანი მკურნალობის არჩევა უნდა ეფუძნებოდეს მკურნალი ექიმის გადაწყვეტილებას, რაც თავის მხრივ ეყრდნობა პაციენტის ინდივიდუალურ მოთხოვილებებს.

ენბრელის საწინააღმდეგო ანტისხეულები

ეტანერცეპტის საწინააღმდეგო ანტისხეულები გამოვლინდა ზოგიერთი პაციენტის შრატში, რომლებიც მკურნალობდნენ ეტანერცეპტით. ყველა ეს ანტისხეული არანეიტრალიზებელია და ჩვეულებრივ დროებითია. ანტისხეულების წარმოქმნასა და კლინიკურ შედეგებს ან გვერდით მოვლენებს შორის რაიმე კავშირი არ დაფიქსირებულა.

პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ 12 თვის განმავლობაში ეტანერცეპტს, ჩატარდა კლინიკური კვლევები და ეტანერცეპტის საწინააღმდეგო ანტისხეულების კუმულაციური თანაფარდობა შემდეგი სახით დაფიქსირდა: რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში %6, ფსორიაზული ართრიტის შემთხვევაში %7,5, ანკილოზური სპონდილიტის შემთხვევაში %2, ზრდასრულებში ფსორიაზის %7, პედიატრიული ფსორიაზის %9,7 და არასრულწლოვანთა იდიოპათური ართრიტის შემთხვევაში %4,8.

ფსორიაზის ხანგრძლივ კვლევაში, სადაც პაციენტი იღებდა 50 მგ-ს კვირაში ორჯერ, 96 კვირის განმავლობაში, ანტისხეულების სიხშირე დაფიქსირდა თითოეული შეფასების მომენტში დაახლოებით 9%.

პედიატრიული პოპულაცია

არასრულწლოვანთა იდიოპათური ართრიტის მქონე ოედიატრიული პაციენტები

ენბრელის ეფექტურობა და მისი უსაფრთხოება შეფასდა კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო 69 ბავშვი, კვლევა ჩატარდა ორ ნაწილად. 4-დან 17 წლამდე ასაკის პაციენტები მეტოტრექსატის მიმართ იყვნენ არატოლერანტულები და აღენიშნებოდათ საშუალო ან მძიმე ფორმის არასრულწლოვანთა იდიოპათური ართრიტი. პაციენტები იღებდნენ ფიქსირებული დოზით არასტეროიდულ პრეპარატებს, ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებს და/ან პრედნიზოლონს.

პირველ ნაწილში ყველა პაციენტს დაენიშნა კვირაში ორჯერ, კანქვეშ 0,4 მგ/კგ (ერთი დოზა მაქსიმუმ 25 მგ) პრეპარატი ენბრელი. მეორე ნაწილში, 90 დღის კლინიკური შედეგის მქონე პაციენტები რანდომიზირებულნი იყვნენ, რათა გაეგრძელებინათ მკურნალობა პრეპარატით ენბრელი ან გაეგრძელებინა პლაცებოთი მკურნალობა ოთხი თვის განმავლობაში, რის შემდეგ შეფასდებოდა დაავადების გამწვავების მაჩვენებელი.

დაავადების გამწვავება განისაზღვრა შემდეგნაირად: როგორც ≥30% გაუარესება ექვსი JRA ძირითადი კრიტერიუმიდან სამში და ≥30% გაუმჯობესება არაუმეტეს ექვსი JRA ძირითადი კრიტერიუმიდან ერთსა და მინიმუმ ორი აქტიური სახსრის.

კვლევის 1 ნაწილში 69 პაციენტიდან 51 (%74) კლინიკური შედეგი გამოვლინდა და კვლევის მეორე ნაწილი გააგრძელეს. მეორე ნაწილში, ენბრელით მკურნალი 25 პაციენტიდან 6 პაციენტში (%24) დაავადების გამწვავება დაფიქსირდა, ეს მაჩვენებელი პლაცებოთი მკურნალ პაციენტებში ასე გადანაწილდა - 26 პაციენტიდან 20 პაციენტში (%77) გამოვლინდა დაავადების გამწვავება (p=0.007). მკურნალობის მეორე ნაწილის დაწყებიდან დაავადების გამწვავებამდე საშუალო დროის ინტერვალი იყო ენბრელის შემთხვევაში- ≥116 დღე და პლაცებოს შემთხვევაში- 28 დღე.

პაციენტებს შორის, რომლებმაც მიიღეს კლინიკური შედეგი 90 დღის განმავლობაში და გადავიდნენ კვლევის მე-2 ნაწილში, ზოგიერთი ენბრელით ნამკურნალები პაციენტის გაუმჯობესება გაგრძელდა 3-დან 7 თვემდე, ხოლო გაუმჯობესება არ დაფიქსირებულა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს.

ღია ეტიკეტირების უსაფრთხოების გაფართოებულ კვლევაში, 58 პედიატრიულმა პაციენტმა (რეგისტრაციის დროს 4 წლის ასაკიდან) ზემოაღნიშნული კვლევა განაგრძო ენბრელის გამოყენებით 10 წლის ასაკამდე. პრეპარატის ხანგრძლივი გამოყენებისას სერიოზული გვერდითი მოვლენებისა და სერიოზული ინფექციების სიხშირის ზრდა არ დაფიქსირებულა.