

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fubelv 25 mg süstelahus süstlis
Fubelv 50 mg süstelahus süstlis
Fubelv 50 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Fubelv 25 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

Fubelv 50 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

Fubelv 50 mg süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Lahus on läbipaistev kuni sillerdav, värvitu kuni kollane ja koostatud pH-tasemel $6,3 \pm 0,2$. Lahuse osmolaalsus on 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

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

Fubelvt võib kasutada monoteraapiana metotreksaadi talumatuse korral või kui jätkuv ravi metotreksaadiga ei ole sobiv.

Fubelv on samuti näidustatud raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi raviks täiskasvanutel, keda ei ole enne ravitud metotreksaadiga.

On näidatud, et Fubelv üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga vähendab röntgenoloogiliselt mõõdetava liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Juveniilne idiopaatiline artriit

Polüartriidi (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriidi ravi 2-aastastel ja vanematel lastel ning noorukitel, kui ravi metotreksaadiga ei ole olnud piisav või kui patsient ei ole seda talunud.

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

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

Psoriaatiline artriit

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

Aksiaalne spondüloartriit

Anküloseeriv spondüliit

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

Radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

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

Naastuline psoriaas

Mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi ravi täiskasvanutel, kellel puudub ravivastus muule süsteemsele ravile, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja A-ultraviolettkiirgusega (PUVA), kellele see ravi on vastunäidustatud või kes sellist ravi ei talu (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Kroonilise raske naastulise psoriaasi ravi 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kelle haigus ei allu piisavalt muule süsteemsele ravile või valgusravile või kes neid ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Fubelviga peab alustama ja ravi kulgu jälgima reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidi, naastulise psoriaasi või laste naastulise psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemustega eriarst.

Fubelviga ravitavatele patsientidele tuleb anda patsiendikaart.
Fubelv on saadaval tugevustes 25 ja 50 mg.

Annustamine

Reumatoidartriit

Soovitatav annus on 25 mg etanertsepti manustatuna kaks korda nädalas. On ka näidatud annuse 50 mg üks kord nädalas ohutust ja efektiivsust (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit ja radiograafilise leiuta aksiaalne spondüloartriit

Soovitatav annus on 25 mg etanertsepti manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et kõikide ülalpool mainitud näidustuste puhul saavutatakse kliiniline vastus tavaliselt 12 ravinädala jooksul. Nendel patsientidel, kellel selle aja jooksul ravivastust ei ilmne, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

Naastuline psoriaas

Soovitatav etanertsepti annus on 25 mg manustatuna kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Alternatiivselt võib kuni 12 nädala vältel manustada 50 mg kaks korda nädalas, millele järgneb vajaduse korral 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas. Ravi Fubelviga tuleb jätkata paranemiseni, kuni 24 nädalat. Mõnele täiskasvanud patsiendile võib sobida ravi jätkamine ka pärast 24 nädalat (vt lõik 5.1). Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenu. Kui on näidustatud kordusravi Fubelviga, tuleb järgida ravi kestuse osas samu juhiseid. Annus peab olema 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada. Annustamine ja manustamisviis on sama, mis 18...64-aastastel täiskasvanutel.

Lapsed

Fubelv on saadaval ainult 25 mg süstlis, 50 mg süstlis ja 50 mg pen-süstlis.

Seega ei ole võimalik manustada Fubelvit lastele, kellel on vaja väiksemat täisannust kui 25 mg või 50 mg. Lastele, kes vajavad väiksemat täisannust kui 25 mg või 50 mg, ei tohi Fubelvit manustada. Muu annuse vajamisel, tuleb kasutada teisi, vastavat etanertsepti annust sisaldavaid ravimeid.

Etanertsepti annus lastel põhineb nende kehakaalul. Patsientidele kehakaaluga alla 62,5 kg tuleb määrata annus täpselt mg/kg alusel, kasutades süstelahuse pulbri ja lahustiga ravimpreparaate või süstelahuse pulbriga ravimpreparaate (vt allpool annustamist konkreetsete näidustuste puhul). Patsientidele kehakaaluga 62,5 kg või rohkem võib manustada fikseeritud annusega süstli või pen-süstliga.

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

Juveniilne idiopaatiline artriit

Soovitatav annus on 0,4 mg/kg (maksimaalselt 25 mg annuse kohta), mis manustatakse kaks korda nädalas subkutaanse süstena annustevahelise intervalliga 3...4 päeva või 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg ühe annuse kohta), mis manustatakse üks kord nädalas. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ei ilmne ravivastust 4 kuu jooksul.

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele kehakaaluga alla 25 kg on sobilikum kasutada 10 mg viaali.

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

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

Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)

Soovitav annus on 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas kuni 24 nädalat. Ravi katkestatakse patsientidel, kellel ei ole 12 nädala jooksul ravivastust ilmnenu.

Kui on näidustatud kordusravi Fubelviga, tuleb järgida eeltoodud juhiseid ravi kestuse kohta. Annus peab olema 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta) üks kord nädalas.

Naastulise psoriaasi näidustusel lastel vanuses alla 6 aasta etanertsepti üldjuhul ei kasutata.

Manustamisviis

Fubelv on mõeldud subkutaanseks kasutuseks (vt lõik 6.6).

Üksikasjalikud manustamisjuhised on toodud pakendi infolehel lõigus 7 „Kasutusjuhend”. Üksikasjalikud juhised tahtmatu annustamise või plaanipärase annustamisskeemi muutuste, sealhulgas vahelejäätunud annuste kohta on toodud pakendi infolehe lõigus 3.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Sepsis või sepsise risk.

Ravi Fubelviga ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga (sh kroonilise või lokaliseerunud infektsiooniga) patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

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

Seoses etanertsepti kasutamisega on teatatud tõsiste infektsioonide, sepsise, tuberkuloosi ja oportunistlike infektsioonide, sealhulgas invasiivsete seeninfektsioonide, listerioosi ja legionelloosi tekkest (vt lõik 4.8).

Neid infektsioone põhjustasid bakterid, mükobakterid, seened, viirused ja parasiidid (sealhulgas

algloomad). Mõnel juhul teatavaid seeninfektsioone ja muid oportunistlikke infektsioone ära ei tuntud, mille tulemusena sobiv ravi viibis ja haigus lõppes mõnikord surmaga. Patsiendi hindamisel infektsioonide suhtes tuleb võtta arvesse asjakohaste oportunistlike infektsioonide tekkimise riski patsiendil (nt endeemiliste mükooside esinemist).

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

Tuberkuloos

Etanertseptiga ravitud patsientidel on esinenud aktiivset tuberkuloosi, sealhulgas miliaarset või kopsuvälist tuberkuloosi.

Enne ravi alustamist Fubelviga tuleb kõiki patsiente hinnata nii aktiivse kui ka latentse tuberkuloosi suhtes. See hindamine peab hõlmama üksikasjalikku anamneesi, sh põetud tuberkuloos või võimalikud kokkupuuted tuberkuloosiga, ning varasemat ja/või hetkel saadavat immunosuppressioonravi. Kõikidel patsientidel tuleb teha nõuetekohased skriinimisanalüüsid, st tuberkuliini nahatest ja rindkere röntgenuuring (võivad lisanduda kohalikud soovitusel). Nende testide tegemine on soovitatav kanda patsiendikaardile. Ravimi ordineerija peab võtma arvesse tuberkuliini nahatesti valenegatiivsete tulemuste võimalust, eriti raskesti haigetel või nõrgenenud immuunsüsteemiga patsientidel.

Aktiivse tuberkuloosi diagnoosimisel ei tohi alustada ravi Fubelviga. Latentse tuberkuloosi diagnoosimisel tuleb enne ravi alustamist Fubelviga alustada latentse tuberkuloosi ravi tuberkuloosiravimitega kohalike soovitude järgi. Sellisel juhul tuleb väga hoolikalt kaaluda Fubelviga ravimise kasu/riski suhet.

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et kui ravi ajal Fubelviga või pärast seda tekivad tuberkuloosile viitavad nähud või sümptomid (nt püsiv kõha, kehakaalu langus, väike palavik), peavad nad pöörduma arsti poole.

B-hepatiidi taasaktiveerumine

Patsientidel, kes on varem nakatunud B-hepatiidi viirusega ja kes on samal ajal saanud ravi TNF-antagonistidega, sealhulgas etanertseptiga, on teatatud B-hepatiidi taasaktiveerumisest. Siia kuuluvad teated B-hepatiidi taasaktiveerumisest nendel patsientidel, kellel anti-HBc on positiivne, kuid HbsAg on negatiivne. Enne Fubelviga ravi alustamist tuleb patsiente testida B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes. Patsientidel, kes on positiivsed B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes, on soovitatav konsulteerida hepatiidi ravile spetsialiseerunud arstiga. Fubelvi manustamisel varem B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientidele peab olema ettevaatlik. Neid patsiente tuleb jälgida aktiivse B-hepatiidi nakkuse nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi ajal ja mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Puuduvad adekvaatsed andmed B-hepatiidi viirusega nakatunud patsientide viirusevastasest ravist samaaegselt TNF-antagonistidega. Patsientidel, kellel tekib B-hepatiidi viirusnakkus, tuleb katkestada ravi Fubelviga ning alustada efektiivset viirusevastast ravi koos asjakohase toetava raviga.

C-hepatiidi süvenemine

Etanertsepti saavatel patsientidel on esinenud C-hepatiidi süvenemist. Patsientidel, kellel on esinenud C-hepatiiti, tuleb Fubelvit kasutada ettevaatusega.

Samaaegne ravi anakinraga

Etanertsepti ja anakinra samaaegset manustamist on seostatud tõsiste infektsioonide ja neutropeenia tekke riski suurenemisega, võrreldes ainult etanertsepti manustamisega. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust. Seetõttu ei soovitata Fubelvit ja anakinrat koos kasutada (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Samaaegne ravi abatatseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatatsepti ja etanertsepti samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Allergilised reaktsioonid

Sageli on teatatud etanertsepti manustamisega seotud allergilistest reaktsioonidest. Allergilised reaktsioonid on olnud muuhulgas angioödeem ja nõgestõbi; tekkinud on tõsised reaktsioonid. Ükskõik millise tõsise allergilise või anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi Fubelviga kohe lõpetada ning alustada vastava raviga.

Immunosupressioon

On võimalik, et TNF-antagonistid, sh etanertsept, kahjustavad peremeesorganismi infektsioonide ja pahaloomuliste kasvaja vastaseid kaitsemehhanisme, kuna TNF vahendab põletikku ning moduleerib rakulise immuunvastuse kujunemist. Uuringus, kus etanertseptiga raviti 49 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsienti, ei esinenud hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonide pärssimist, immunoglobuliinide taseme vähenemist ega efektoorse rakupopulatsioonide arvulist muutust.

Kahel juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil tekkisid *Varicella*-infektsioon ja aseptilise meningiidi sümptomid, mis lahenesid ilma jääknähtudeta. Patsientidel, kellel esineb suur oht *Varicella* viirusega kokkupuuteks, tuleb ravi Fubelviga ajutiselt katkestada ja kaaluda *Varicella zoster*'i immunoglobuliini profülaktilist manustamist.

Etanertsepti ohutust ja efektiivsust immunosupressiooniga patsientidel ei ole hinnatud.

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused

Soliidtuumorid ja hematopoeetilised pahaloomulised kasvaja (välja arvatud nahavähid)

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

TNF-antagonistide kliiniliste uuringute kontrolliga osades on rohkem lümfoomi juhte esinenud TNF-antagoniste saanud patsientide hulgas, võrreldes kontrollrühma patsientidega. Esinemissagedus oli siiski harv ja platseebopatsientide järelkontrolli periood oli lühem kui TNF-antagonistidega ravi saanud patsientidel. Turuletulekujärgselt on teatatud leukeemia juhtudest patsientidel, kes said ravi TNF-antagonistiga. Pikaajalise kõrge põletikulise aktiivsusega reumatoidartriidiga patsientidel on suurem lümfoomi ja leukeemia foonirisk, mis muudab riski hindamise raskemaks.

Olemasolevate teadmiste alusel ei saa TNF-antagonistidega ravitud patsientidel välistada lümfoomide, leukeemia või muude pahaloomuliste vereloomekasvajate või soliidtuumorite tekkimist. Kui kaalutakse ravi TNF-antagonistidega patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomulisi kasvaja, või ravi jätkamist patsientidel, kellel on tekkinud pahaloomuline kasvaja, peab olema ettevaatlik.

TNF-antagonistidega, sh etanertseptiga ravitud (ravi algus vanuses ≤ 18 aastat) laste, noorukite ja noorte

täiskasvanute (kuni 22-aastaste) seas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, millest mõned lõppesid surmaga. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Muude juhtude seas oli mitmesuguseid erinevaid pahaloomulisi kasvaja, sealhulgas harvaesinevaid, tüüpiliselt immunosupressiooniga seostatavaid pahaloomulisi kasvaja. Pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-antagonistidega ravitavatel lastel ja noorukitel ei saa välistada.

Nahavähid

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

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

Vaktsineerimised

Fubelva samal ajal ei tohi manustada elusvaktsiine. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest levikust seoses elusvaktsiini manustamisega patsientidele, kes saavad etanertsepti. Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud topeltpimedas, platseebokontrolliga randomiseeritud kliinilises uuringus said 184 patsienti 4. nädalal veel mitmevalentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Nimetatud uuringus reageeris enamik etanertsepti saanud psoriaatilise artriidiga patsientidest pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele efektiivse B-rakulise immuunvastusega, ehkki antikehade tiiter oli enamikul patsientidest üldiselt mõnevõrra madalam; samas täheldati mõnel etanertsepti saanud patsiendil antikehade tiitri kahekordset suurenemist võrreldes etanertsepti mittesaanud patsientidega. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

Autoantikehade teke

Ravi Fubelviga võib põhjustada autoimmuunsete antikehade teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

Etanertseptiga ravitud patsientidel on harva tekkinud pantsütopeenia ja väga harva aplastiline aneemia, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Hematoloogilise düskraasia anamneesiga patsientide ravimisel Fubelviga tuleb olla ettevaatlik. Kõiki patsiente ja nende vanemaid/hooldajaid tuleb informeerida, et nad peavad arstiga ühendust võtma kohe, kui Fubelviga ravi ajal tekivad patsientidel vereloomehäirele või infektsioonile viitavad sümptomid (nt püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsemine, kahvatus). Selliseid patsiente tuleb kohe uurida, sealhulgas teha täisvereanalüüs. Kui düskraasia leiab kinnitust, tuleb Fubelvi manustamine lõpetada.

Neuroloogilised häired

Etanertseptiga ravitud patsientidel on harva teatatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste juhtudest (vt lõik 4.8). Peale selle on harva esinenud perifeerseid demüeliniseerivaid polüneuropaatiad (sealhulgas Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia). Kuigi kliinilised uuringud etanertseptiga ei ole hõlmanud *sclerosis multiplex*'iga haigeid, on uuringud teiste TNF-antagonistidega näidanud *sclerosis multiplex*'iga patsientidel haiguse ägenemist. Fubelvi määramisel haigetele, kelle anamneesis on olemasolev või hiljutine demüeliniseeriv haigus või kellel esineb suurenenud risk demüeliniseeriva haiguse tekkeks, tuleb enne hoolikalt hinnata ravi riski/kasu suhet, sealhulgas teha neuroloogiline uuring.

Kombineeritud ravi

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

Etanertsepti kasutamist kombinatsioonis muude süsteemsete ravidega või valgusteraapiaga psoriaasi ravimiseks ei ole uuritud.

Neeru- ja maksakahjustus

Põhinedes farmakokineetilistele andmetele (vt lõik 5.2), ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel annuseid vaja muuta. Kliiniline kogemus selliste patsientidega on piiratud.

Südame paispuudulikkus (kongestiivne südamepuudulikkus)

Südame paispuudulikkusega patsientidele Fubelvi määramisel peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgselt on teatatud etanertsepti kasutavate patsientide südame paispuudulikkuse ägenemisest koos seda esilekutsuvate faktoritega või ilma. Harva ($< 0,1\%$) on teatatud ka südame paispuudulikkuse esmakordsest avaldumisest, sh patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt olnud südame-veresoonkonna haigusi. Mõned neist patsientidest on olnud alla 50-aastased. Kaks suuremat kliinilist uuringut, mis hindasid etanertsepti kasutamist südame paispuudulikkuse ravis, lõpetati seoses efektiivsuse puudumisega. Kuigi lõplikke järeldusi ei saa teha, viitasid neist ühe suurema uuringu andmed võimalikule südame paispuudulikkuse süvenemisele patsientidel, kellele oli määratud ravi etanertseptiga.

Alkohoolne hepatiit

II faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, kus osales 48 hospitaliseeritud patsienti, kellel kasutati mõõduka või raske alkohoolse hepatiidi raviks etanertsepti või platseebot, ei olnud etanertsept efektiivne ning etanertseptiga ravitud patsientide suremus oli 6 kuu möödudes oluliselt suurem. Seega ei tohi Fubelvi kasutada alkohoolse hepatiidi raviks. Arst peab olema ettevaatlik Fubelvi kasutamisel patsientide raviks, kellel on ka mõõdukas või raske alkohoolne hepatiit.

Wegeneri granulomatoos

Platseebokontrolliga uuring, kus 89 täiskasvanud patsienti said lisaks standardravile (sh tsüklofosfamiid või metotreksaat ja glükokortikosteroidid) ka etanertsepti (ravi kestuse mediaan 25 kuud), ei näidanud, et etanertsept oleks efektiivne Wegeneri granulomatoosi korral. Erinevate halvaloomuliste (mitte naha-) leidude esinemissagedus oli võrreldes kontrollgrupiga oluliselt suurem etanertsepti saanud isikute grupis. Fubelvi kasutamine Wegeneri granulomatoosi raviks ei ole soovitatav.

Hüpoglükeemia diabeediravi saavatel patsientidel

Diabeediravimeid kasutavatel patsientidel on esinenud pärast ravi alustamist etanertseptiga hüpoglükeemiat, mis tingis mõnel neist patsientidest diabeediravimite vähendamise.

Erirühmad

Eakad

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi ravi 3. faasi uuringutes ei leitud

kokkuvõttes erinevusi kõrvaltoimete, tõsiste kõrvaltoimete ega tõsiste infektsioonide esinemises 65-aastastel ega vanematel etanertsepti kasutavatel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega. Eakate ravimisel peab siiski olema ettevaatlik ning pöörama erilist tähelepanu infektsioonide esinemisele.

Lapsed

Vaktsineerimised

Soovitav on lastel enne ravi alustamist etanertseptiga teha ära kõik vaktsineerimised kooskõlas vastavate immuniseerimisjuhenditega (vt eespool „Vaktsineerimised”).

Fubelv sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi anakinraga

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

Topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus, kus metotreksaadiga ravitud täiskasvanud patsientidele manustati nii etanertsepti kui anakinrat, täheldati tõsiste infektsioonide (7%) ja neutropeenia suuremat esinemissagedust kui nendel patsientidel, keda raviti ainult etanertseptiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kuna etanertsepti ja anakinra kombinatsioon ei ole üksikkomponentidega võrreldes näidanud suuremat kliinilist efektiivsust, ei soovitata neid koos kasutada.

Samaaegne ravi abataseptiga

Kliinilistes uuringutes suurenes abatasepti ja etanertsepti samaaegse manustamise tulemusena tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus. Selle ravimikombinatsiooni kasutamisel ei ole täheldatud suuremat kliinilist efektiivsust, seega ei ole selle kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi sulfasalasiiniga

Nende täiskasvanud patsientide kliinilises uuringus, kes said kindlaksmääratud annustes sulfasalasiini, täheldati etanertsepti lisamisel sulfasalasiinile vere valgeliblede keskmise arvu statistiliselt olulist vähenemist võrreldes patsiendigruppidega, kes said kas ainult etanertsepti või ainult sulfasalasiini. Selle koostoime kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegse ravi kaalumisel sulfasalasiiniga peab arst olema ettevaatlik.

Koostoimed puuduvad

Kliinilistes uuringutes, kus etanertsepti manustati koos glükokortikosteroidide, salitsülaatide (välja arvatud sulfasalasiin), mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA), valuvaigistite või metotreksaadiga, koostoimeid ei täheldatud. Vaktsineerimisteave vt lõik 4.4.

Uuringutes metotreksaadi, digoksiini või varfariiniga kliiniliselt olulisi ravimite farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelises eas naised

Rasestumisvõimelised naised peavad rasestumise vältimiseks kaaluma sobiva kontratseptsiooni kasutamist Fubelviga ravi ajal ja kolme nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

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

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

Imetamine

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

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Fubelv ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Samuti on etanertsepti puhul teatatud tõsistest kõrvaltoimetest. TNF-antagonistid, nagu etanertsept, mõjutavad immuunsüsteemi ning nende kasutamine võib mõjutada organismi kaitsemehhanisme infektsioonide ja vähi vastu. Rasket infektsioonid esinevad vähem kui ühel etanertseptiga ravitud patsiendil sajast. Teatatud on ka surmaga lõppenud ning eluohtlikest infektsioonidest ja sepsisest. Samuti on etanertsepti kasutamisel teatatud erinevatest pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas rinna-, kopsu-, naha- ja lümfisõlmede vähist (lümfoom).

Teatatud on ka rasketest hematoloogilistest, neuroloogilistest ja autoimmuunsetest reaktsioonidest. Nende hulka kuuluvad harvad teated pantsütopeeniast ja väga harvad teated aplastilisest aneemiast. Etanertsepti kasutamisel on tsentraalseid ning perifeerseid demüeliniseerivaid sündmusi täheldatud vastavalt harva ja väga harva. Harvadel juhtudel on teatatud luupuse, luupusega seotud seisundite ja vaskuliidi esinemisest.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev kõrvaltoimete loetelu põhineb täiskasvanutel läbi viidud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kogutud andmetel.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt esinemissagedusele (patsientide arv, kellel ilmnes kõrvaltoime) nimetatud organsüsteemis, kasutades järgnevaid kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (sh ülemiste Hingamisteede infektsioon, bronhiit, tsüstiit, nahainfektsioon)*		Tõsised infektsioonid (sh pneumoonia, tselluliit, bakteriaalne artriit, sepsis ja parasiitinfektsioon)*	Tuberkuloos, oportunistlik infektsioon (sh invasiivsed seeninfektsioonid, algloomadest põhjustatud, bakteriaalsed, atüüpilised mükobakteriaalsed ja viirusinfektsioonid ning <i>Legionella</i>)*		B-hepatiidi taasaktiveerumine, <i>Listeria</i>
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ning polüübid)			Mittemelanoosid nahavähid* (vt lõik 4.4)	Pahaloomuline melanoom (vt lõik 4.4), lümfoom, leukeemia		Merkelirakk-kartsinoom (vt lõik 4.4), Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, neutropeenia	Pantsütopeenia*	Aplastiline aneemia*	Hematofaagiline histiotsütoos (makrofaagide aktivatsiooni sündroom)*
Immuunsüsteemi häired		Allergilised reaktsioonid (vt naha ja nahaaluskoe kahjustused), autoantikehade teke*	Vaskuliit (sh neutrofiilide Tsütoplasma vastaste antikehade Suhtes positiivne vaskuliit)	Tõsised allergilised/anafülaktilised reaktsioonid (sh angioödem, bronhospasm), sarkoidoos		Dermatomüosiidi sümptomite halvenemine

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Närvisüsteemi häired	Peavalu			Hulgiskleroosile või lokaalsetele demüeliniseerivatele seisunditele viitavad kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste, nagu nägemisnärvipõletik ja transversaalne müeliit (vt lõik 4.4) nähud, perifeersed demüeliniseerivad seisundid, sh Guillaini-Barré sündroom, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüneuropaatia, demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia (vt lõik 4.4), krampihood		
Silma kahjustused			Uveit, skleriit			
Südame häired			Süvenev südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4)	Südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine (vt lõik 4.4)		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Interstitsiaalne kopsuhaigus (sealhulgas pneumoniit ja		

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1 000	Väga harv < 1/10 000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
				kopsufibroos)*		
Seedetrakti häired			Põletikuline soolehaigus			
Maksa ja sapiteede häired			Maksaensüümi de aktiivsuse tõus*	Autoimmuunne hepatiit*		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Kihelus, nahalööve	Angioödeem, psoriaas (sh esmakordne avaldumine või halvenemine ja villiline vorm, peamiselt peopesades ja jalataldadel), nõgestõbi, psoriasiformne lööve	Stevensi- Johnsoni sündroom, kutaanne vaskuliit (sh ülitundlikkuse vaskuliit), multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused				Kutaanne erütematoosne luupus, alaäge kutaanne erütematoosne luupus, luupusesarnane sündroom		
Neerude ja kuseteede häired				Glomerulonefriit		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid (sh veritsus, verevalumid, erüteem, sügelus, valu, paistetus)*	Palavik				

* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldusi allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed häired

Kliinilistes uuringutes sai etanertsepti 4114 reumatoidartriidiga patsienti kuni ligikaudu 6 aastat, seejuures 231 patsienti said 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi. Kokku täheldati 129 uut erinevat tüüpi pahaloomulisuse juhtu. Nende kliiniliste uuringute käigus täheldatud kasvajate määr ja esinemissagedus vastas uuritud populatsioonis oodatule. 240-l psoriaatilise artriidiga ning etanertseptiga ravitud patsiendil läbi viidud ja ligikaudu 2 aastat väldanud kliinilise uuringu käigus avastati 2 pahaloomulisuse juhtu. 351 anküloseeriva spondüliidiga patsiendil läbi viidud ja üle kahe aasta kestnud kliinilises uuringus avastati etanertsepti saanud patsientidel 6 pahaloomulisuse juhtu. 30 pahaloomulise kasvaja ja 43 mittemelanoomse nahavähi juhist teatati kuni 2,5 aastat kestnud topeltpimedates ning avatud uuringutes 271 naastulise psoriaasiga patsiendil, keda raviti etanertseptiga.

7416 patsiendist koosnenud rühmas, keda raviti etanertseptiga reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaasi kliinilistes uuringutes, esines 18 lümfoomi juhtu.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ka erinevatest pahaloomulistest kasvajatest (sealhulgas rinna- ja kopsuvähk ning lümfoom; vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid

Võrreldes platseeboga oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus märkimisväärselt suurem etanertsepti saanud reumaatiliste haigustega patsientidel (36% vs. 9%). Nimetatud reaktsioonid tekkisid tavaliselt esimesel kuul. Keskmine kestus oli ligikaudu 3 kuni 5 päeva. Etanertseptiravirühmas ei kasutatud enamikul patsientidest süstekoha reaktsiooni raviks mingeid ravimeid ning enamikule ravi saanud patsientidest manustati paikset glükokortikosteroide või suukaudselt antihistamiine. Lisaks ilmnesis mõnel patsiendil taastekkivad süstekoha reaktsioonid, mis seisnesid samaaegses nahareaktsiooni ilmnemises viimasel ja varasematel süsteukohtadel. Need reaktsioonid olid üldiselt mööduvad ega kordunud ravi jätkamisel.

Kontrolliga uuringutes naastulise psoriaasiga patsientidel tekkis esimese 12 ravinädala jooksul 13,6%-l etanertseptiga ravitud patsientidest süstekoha reaktsioon, võrrelduna 3,4%-ga platseebot saanud patsientidest.

Tõsised infektsioonid

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud tõsiste infektsioonide (letaalselt lõppevad, eluohtlikud või hospitaliseerimist või intravenoosset antibiootikumravi vajanud infektsioonid) esinemissageduse suurenemist. Kuni 48 kuud etanertseptiga ravitud reumatoidartriidiga patsientidest tekkis 6,3%-l tõsine infektsioon. Nende hulka kuulusid abstsess (erineva lokalisatsiooniga), baktereemia, bronhiit, bursiit, tselluliit, koletsüstiit, kõhulahtisus, divertikuliit, endokardiit (võimalik), gastroenteriit, B-hepatiit, Herpes zoster-infektsioon, jala haavand, suuõõne infektsioon, osteomüeliit, otiit, peritoniit, pneumoonia, põelonefriit, sepsis, septiline artriit, sinusiit, nahainfektsioon, nahahaavand, kuseteede infektsioon, vaskuliit ja haavainfektsioon. 2-aastases aktiivse kontrolliga uuringus, kus võrreldi etanertsepti, metotreksaati ning etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsiooni, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus kõigis uuringurühmades sarnane. Siiski ei ole võimalik välistada, et etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi kasutamisel võib infektsioonide esinemissagedus suurened.

Etanertsepti või platseebot saanud patsientidel ei täheldatud kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga naastulise psoriaasi uuringutes erinevust infektsioonide esinemissageduses. Etanertseptiga ravitud patsientidel esines tõsiseid infektsioone, sh tselluliit, gastroenteriit, pneumoonia, koletsüstiit, osteomüeliit, gastriit, apenditsiit, streptokokitekkene fastsiit, müosiit, septiline šokk, divertikuliit ja abstsess. Psoriaatilise artriidi topeltpimedates ja avatud uuringutes tekkis ühel patsiendil tõsine infektsioon (kopsupõletik).

Etanertsepti kasutamisel on teatatud tõsistest ja surmaga lõppevatest infektsioonidest; leitud patogeenide hulka on kuulunud bakterid, mükobakterid (sealhulgas tuberkuloosibakter), viirused ja seened. Reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines kaasuv haigus (nt diabeet, südame paispuudulikkus, aktiivne või krooniline infektsioon anamneesis), on mõnel juhul infektsioon tekkinud mõne nädala jooksul pärast ravi alustamist etanertseptiga (vt lõik 4.4). Sepsisega patsientidel võib ravi Fubelviga suurendada suremust.

Seoses etanertseptiga on esinenud oportunistlikke infektsioone, sealhulgas invasiivseid seeninfektsioone, parasitaarseid (sealhulgas algloomadest põhjustatud) infektsioone, viirusinfektsioone (sh võõrtohtis), bakteriaalseid infektsioone (sh *Listeria* ja *Legionella*) ja atüüpilisi mükobakteriaalseid infektsioone. Kliiniliste uuringute koondandmetes oli etanertsepti kasutanud 15 402 uuringus osaleja oportunistlike infektsioonide üldine esinemissagedus 0,09%. Ekspositsiooni suhtes kohandatud esinemissagedus oli 0,06 juhtumit 100 patsiendiaasta kohta. Turuletulekujärgsel perioodil olid ligikaudu pooled kõikidest üle maailma teatatud oportunistlike infektsioonide juhtudest invasiivsed seeninfektsioonid. Kõige sagedamini esinenud invasiivsete seeninfektsioonide hulka kuulusid *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* ja *Histoplasma*. Invasiivsed infektsioonid moodustasid üle poole surmajuhitud patsientide seas, kellel tekkisid oportunistlikud infektsioonid. Enamik surmajuhitud oli patsientidel, kellel tekkis *Pneumocystis* kopsupõletik, täpsustamata süsteemsed seeninfektsioonid ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Autoantikehad

Täiskasvanud patsientide seerumianalüüsi uuriti korduvalt autoantikehade suhtes. Nendest reumatoidartriidiga patsientidest, kellel uuriti antinukleaarsete antikehade esinemist (ANA), muutus ANA-test positiivseks ($\geq 1:40$) suuremal hulgal etanertseptiga ravitud patsientidest (11%), võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (5%). Patsientide protsent, kellel tekkisid uued positiivsed DNA-kaksikheeliksi vastased antikehad, oli samuti suurem radioimmunoanalüüsi uuringu (15% etanertseptiga ravitud ning 4% platseebot saanud patsientidest) ja *Crithidia luciliae* analüüsi põhjal (3% etanertseptiga ravitud ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest). Patsientide proportsioon, keda raviti etanertseptiga ja kellel tekkisid kardioliipinivastased antikehad, suurenes sarnaselt võrreldes platseeboga. Pikaajalise etanertseptiga ravi toime autoimmuunhaiguste tekkele on teadmata.

Harva on teatatud patsientidest, sealhulgas reumatoidfaktor-positiivsed patsiendid, kellel tekkisid teised autoantikehad koos luupusesarnase sündroomi või lööbe ilmnemisega, mis oli kliinilise pildi või biopsia põhjal sarnane alaägeda kutaanse luupuse nahavormiga või diskoidse luupusega.

Pantsütopeenia ja aplastiline aneemia

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Samaaegne ravi anakinraga

Nendes uuringutes, kus täiskasvanud patsientidele manustati etanertsepti samaaegselt anakinraga, avastati suurem tõsiste infektsioonide tekke risk võrreldes ainult etanertseptiraviga ning 2% patsientidest (3/139) kujunes neutropeenia (absoluutne neutrofiilide arv $< 1000/\text{mm}^3$). Ühel neutropeeniaga patsiendil diagnoositi tselluliit, mis taandus pärast haiglaravi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

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

Autoimmuunse hepatiit

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

Lapsed

Kõrvaltoimed juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel

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

Nakkushaigused, mida esines kliinilistes uuringutes juveniilse idiopaatilise artriidiga 2...18-aastastel patsientidel, olid tavaliselt kerge kuni mõõduka raskusega ja sellised, mida tavaliselt esineb ka mittestatsionaarset ravi saavatel lastel. Kirjeldati järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid: aseptilise meningiidi sümptomitega tuulerõuged, mis paranesid tüsistusteta (vt ka lõik 4.4), apenditsiit, gastroenteriit, depressioon/isiksusehäired, nahahaavand, ösofagiit/gastriit, A-grupi streptokokkidest tingitud septiline šokk, 1. tüüpi diabeet ning pehmete kudede ja postoperatiivsete haavade infektsioonid.

Ühes uuringus, millesse kaasati juveniilse idiopaatilise artriidiga 4..17-aastased patsiendid, põdes 43 last 69-st (62%) etanertsepti 3 ravikuu vältel nakkushaigust (avatud uuringu 1. osa), infektsioonide sagedus ja raskusaste oli sarnane 58 patsiendi omaga, kes osalesid 12-kuulises avatu jätkuravi uuringus. Kõrvaltoimete tüüp ja proportsioon oli juveniilse idiopaatilise artriidiga etanertseptiuuringu patsientidel sarnane reumatoidartriiti põdevate täiskasvanutega; kõrvaltoimed olid enamasti kerged. Mitmeid kõrvaltoimeid registreeriti sagedamini 69 juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendil, kellele manustati 3 kuu vältel etanertsepti võrreldes 349 täiskasvanuga, kes põdesid reumatoidartriiti. Sellisteks kõrvaltoimeteks olid peavalu (19% patsientidest, 1,7 juhtu patsientaasta kohta), iiveldus (9% patsientidest, 1,0 juhtu patsientaasta kohta), kõhuvalu (19% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta) ja oksendamine (13% patsientidest, 0,74 juhtu patsientaasta kohta). Juveniilse idiopaatilise artriidi kliinilistes uuringutes tuvastati neli makrofaagide aktivatsiooni sündroomi juhtumit.

Kõrvaltoimed naastulise psoriaasiga lastel

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Reumatoidartriiti põdevate patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei täheldatud annust piiravat toksilisust. Suurim uuritud annus oli intravenoosne küllastusannus 32 mg/m², millele järgnesid subkutaansed annused 16 mg/m² kaks korda nädalas. Üks reumatoidartriidiga patsient süstis endale kogemata subkutaanselt 62 mg etanertsepti kaks korda nädalas 3 nädala jooksul, kõrvaltoimeid ei tekkinud. Etanertseptil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB01.

Fubelv on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Tuumornekroosifaktor (TNF) on reumatoidartriidi korral esineva põletikulise protsessi peamine vahendaja (tsütokiin). Suurenenud TNF taset on leitud ka psoriaatilise artriidiga patsientide sünooviumis ja psoriaatilistes naastudes ning anküloseeriva spondüliidiga patsientide seerumis ja sünoviaalkudedes. Naastulise psoriaasi korral viib põletikurakkude, sh T-rakkude infiltratsioon kõrgenenud TNF-tasemeteni psoriaasikahjustustes, võrrelduna kahjustamata nahaga. Etanertsept on konkureerivaks inhibiitoriks TNF-i seondumisele retseptoritega raku pinnal ning pärsib selle kaudu TNF bioloogilist aktiivsust. TNF ja lümfotoksiin on proinflammatoorsed tsütokiinid, mis seonduvad kahe erineva raku pinnaretseptoriga: 55-kilodaltonilise (p55) ja 75-kilodaltonilise (p75) tuumornekroosifaktori retseptoriga (TNFR). Mõlemad TNFR-id on looduslikult membraaniga seotud ning lahustuv vormis. Arvatakse, et lahustuv TNFR reguleerib TNF-i bioloogilist aktiivsust.

TNF ja lümfotoksiin eksisteerivad peamiselt homotrimeeridena, mille bioloogiline aktiivsus sõltub ristsidemete tekkimisest rakupinna TNFR-il. Dimeersed lahustuvad retseptorid nagu etanertsept seovad TNF-i paremini kui monomeersed retseptorid ja on tunduvalt tugevamad konkureerivad TNF sidujad kui viimaste rakulised retseptorid. Lisaks on immunoglobuliini Fc-regioonil, mis ehituslikult sarnaneb dimeerse retseptoriga, pikem poolväärtusaeg seerumis.

Toimemehhanism

Liigespatoloogia reumatoidartriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral ning nahapatoloogia naastulise psoriaasi korral on suures osas vahendatud proinflammatoorsete molekulide poolt, mille kaskaadi kontrollib TNF. Etanertsepti toimemehhanismiks arvatakse olema konkureeriv TNF-i seondumise pärssimine rakupinna TNFR-ga, mis ennetab TNF poolt vahendatud rakureaktsiooni, väljendudes TNF bioloogilises inaktiivsuses. Etanertsept võib moduleerida bioloogilist vastusreaktsiooni ka teistele põletikukaskaadi aktiivsetele molekulidele (näiteks tsütokiinid, adhesiivsed molekulid, proteinaasid), mille vallandavaks või reguleerivaks faktoriks on TNF.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

psoriaasiga lastel.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuring hõlmas 234 täiskasvanud patsienti, kes põdesid aktiivset reumatoidartriiti ning kellel senine ravi vähemalt ühe, kuid mitte enam kui nelja haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR) oli ebaõnnestunud. 10 mg või 25 mg etanertsepti või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 järjestikusel kuul. Kontrolliga uuringu tulemused väljendati reumatoidartriidi paranemise protsentides Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (*American College of Rheumatology*, ACR) ravivastuskriteeriumide järgi.

ACR 20 ja 50 ravivastuse saavutanute arv oli suurem nende patsientide seas, keda raviti 3 ja 6 kuu vältel etanertseptiga, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Pärast 3 ja 6 kuud kestnud ravi olid tulemused järgmised: ACR 20: etanertseptirühmas vastavalt 62% ja 59% ning platseeborühmas vastavalt 23% ja 11%; ACR 50: etanertseptirühmas vastavalt 41% ja 40% ning platseeborühmas vastavalt 8% ja 5%. Nii ACR 20 kui ACR 50 ravivastuse saavutanute hulgas oli mõlemal ajahetkel etanertsepti vs. platseebo $p < 0,01$.

Ligikaudu 15% patsientidest, kellele manustati etanertsepti, saavutasid ACR 70 ravivastuse 3 ja 6 kuu vältel, võrreldes vähem kui 5% platseebot saanud patsientidega. Etanertseptiga ravitud patsientide hulgas ilmnis kliiniline vastus enamasti 1...2 nädalat pärast ravi alustamist ning peaaegu alati 3. kuu lõpuks. Vastus olenes annusest; tulemused 10 mg-ga olid platseebo ja 25 mg vahel vahepealsed. Etanertsept oli oluliselt efektiivsem kui platseebo, hinnates ravi efektiivsust nii ACR-kriteeriumide kõikide komponentide kui ka teiste reumatoidartriidi tunnuste järgi, mida ACR-kriteeriumid ei hõlmanud (näiteks hommikune liigesjäikus). Uuringu vältel täitsid patsiendid ka iga 3 kuu järel tervisehinnangu küsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), milles hinnati oma puuet, vitaalsust, vaimset tervist, üldist tervislikku seisundit ja artriidiga seotud vaevusi. Paranemine ilmnis kõigis küsimustiku alalõikudes 3 ja 6 kuu vältel etanertseptiga ravitud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

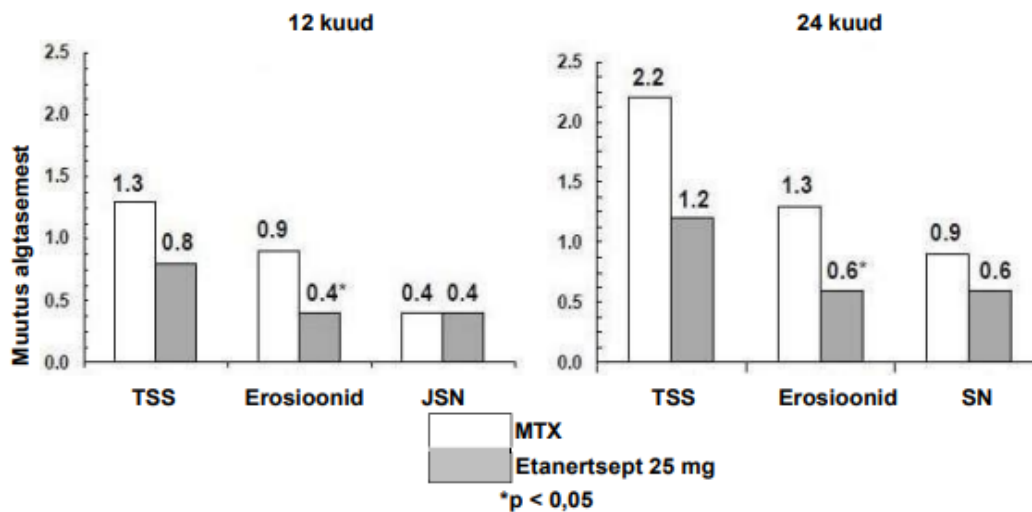
Etanertsepti manustamise katkestamisel ilmnisid artriidi sümptomid üldjuhul 1 kuu jooksul. Avatud uuringute andmetel avaldas ravim etanertseptiravi taas alustamisel pärast selle ärajätmist kuni 24 kuu jooksul sama tugevusega toimet kui neil patsientidel, kellel ravi ei katkestatud. Avatud jätku-uuringutes, kus etanertseptiga ravi ei katkestatud, täheldati kestvat ravitoimet kuni 10 aasta jooksul.

Randomiseeritud, aktiivse kontrolliga ning pimendatud radiograafilise hindamisega uuringus võrreldi etanertseptiravi efektiivsust metotreksaadiga 632-l aktiivse reumatoidartriidiga (< 3 aastat kestnud) täiskasvanud patsiendil, kes ei olnud varem metotreksaatravi saanud. Etanertsepti manustati subkutaanselt 10 mg või 25 mg kaks korda nädalas kuni 24 kuu jooksul. Metotreksaadi annuseid suurendati järk-järgult 7,5 mg-lt nädalas maksimaalselt 20 mg-ni nädalas uuringu 8 esimese nädala jooksul, ravi jätkati kuni 24 kuud. Etanertsepti 25 mg annuse puhul sarnanes kliiniline toime, sh selle ilmnemine 2 nädala jooksul, varem läbi viidud uuringute tulemustega ning vältas kuni 24 kuud. Ravi alguses esines patsientidel mõõdukas funktsionaalne puue, HAQ skoori järgi keskmiselt 1,4 kuni 1,5 punkti. Ravi 25 mg etanertseptiga näitas olulist paranemist 12 kuu möödumisel, mil ligikaudu 44% patsientidest oli saavutanud normaalse HAQ punktide arvu (vähem kui 0,5). Selline paranemine säilis ka uuringu teisel aastal.

Selles uuringus hinnati liigese struktuurilist kahjustust radiograafiliselt ning väljendati muutusena Sharpi üldskooris (*Total Sharp Score*, TSS) ja selle komponentidega, erosioonide skooris ja liigespilu kitsenemise (*Joint Space Narrowing*, JSN) skooriga. Käelaba/randme ja jala radiograafilise uuring tehti enne ravi alustamist, 6., 12. ja 24. kuul. Etanertsepti 10 mg annus omas järjekindlalt väiksemat efekti struktuurilisele kahjustusele kui 25 mg annus. Erosioonide skoori põhjal oli ravi 12. ja 24. kuul 25 mg etanertseptiga märgatavalt tõhusam kui metotreksaadiga. Erinevus TSS-i ja JSN-i vahel polnud statistiliselt oluline metotreksaadi ning etanertsepti 25 mg annuse juures. Tulemused on alloleval

joonisel.

Radiograafiline progressioon: etanertsepti ja metotreksaadi võrdlus < 3 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel



Ühes teises aktiivse kontrolliga topeltpimedas randomiseeritud uuringus võrreldi reumatoidartriidiga patsientidel ainult etanertseptiga (25 mg 2 korda nädalas), ainult metotreksaadi (7,5...20 mg nädalas, annuse mediaan 20 mg) ning etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust, ohutust ja radiograafilist progresseerumist. Uuringusse olid kaasatud 682 täiskasvanud patsienti, kes olid aktiivset reumatoidartriiti põdenud 6 kuu kuni 20 aasta kestel (mediaan 5 aastat) ning kelle ravitulemused vähemalt ühe haigust modifitseeriva reumavastase ravimiga (HMR), välja arvatud metotreksaadiga, olid ebarahuldavad.

Etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi rühma patsientide ACR 20, ACR 50 ja ACR 0 ravivastused ning DAS- ja HAQ-skoori paranemine olid nii 24 kui 52 ravinädala möödumisel märkimisväärselt kõrgemad kui mõlemat ravimit monoterapijana saanud patsientide rühmades (vt andmeid allpool olevas tabelis).

Samuti leiti 24 kuu pärast etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonil olulisi eeliseid võrreldes etanertsepti monoterapiaga ja metotreksaadi monoterapiaga.

Kliinilise efektiivsuse tulemused 12. kuul: etanertsepti ja metotreksaadi ning etanertsepti/metotreksaadi kombinatsioonravi võrdlus 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel

Tulemusnäitaja		Metotreksaat (n = 228)	Etanertsept (n = 223)	Etanertsept + metotreksaat (n = 231)
ACR-i vastused ^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	Algtaseme skoor ^b	5,5	5,7	5,5
	52. nädala skoor ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,Φ}
	Remissioon ^c	14%	18%	37% ^{†,Φ}
HAQ	Algtase	1,7	1,7	1,8
	52. nädal	1,1	1,0	0,8 ^{†,Φ}

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

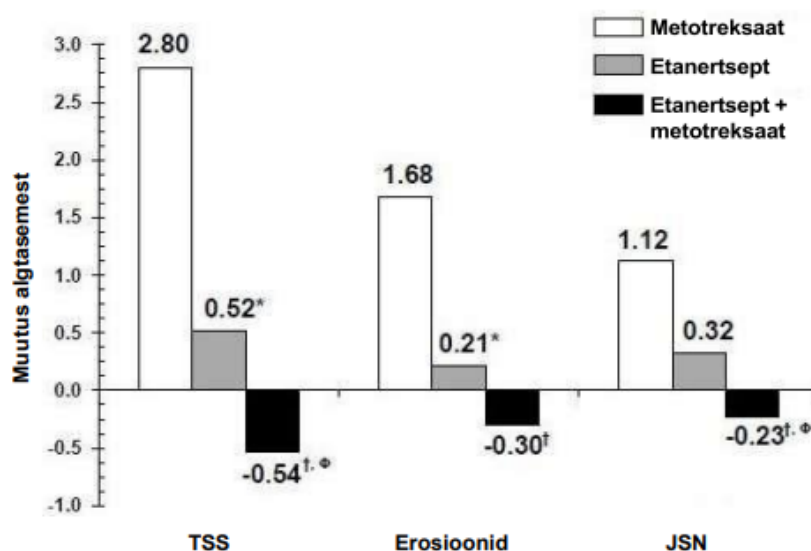
^b Haiguse aktiivsuse skoori (*Disease Activity Score*, DAS) väärtuste mediaanid.

^c Remissioon on esitatud DAS-ina <1,6.

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

Radiograafiline progresseerumine oli etanertseptirühmas pärast 12 kuud oluliselt väiksem kui metotreksaadi rühmas ning kombinatsioonravi andis radiograafilise progresseerumise aeglustumise osas oluliselt parema tulemuse kui kumbki monoteeraapia raviskeem (vt allpool esitatud tulemusi).

Radiograafiline progresseerumine: etanertsept vs. metotreksaat vs. etanertsept/metotreksaat kombinatsioonravi 6 kuud kuni 20 aastat kestnud reumatoidartriidiga patsientidel (tulemused 12. kuul)



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

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

Analüüsis, kus kõigi mistahes põhjusel uuringust välja langenud patsientide haigus loeti progresseerunuks, oli patsientide, kelle haigus uuringu kestel ei progresseerunud (TSS-i muutus $\leq 0,5$), protsentuaalne osakaal 24 kuu pärast etanertsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi rühmas kõrgem võrreldes ainult etanertsepti ja ainult metotreksaadi rühmadega (vastavalt 62%, 50% ja 36%; $p < 0,05$). Erinevus etanertsepti ja metotreksaadi rühmade vahel oli samuti oluline ($p < 0,05$). Patsientide hulgas, kes lõpetasid uuringu käigus 24-kuulise täieliku ravikuuri, oli mitteprogresseerumise määrad vastavalt 78%, 70% ja 61%. 50 mg etanertsepti (kaks 25 mg subkutaanset süstet manustatuna üks kord nädalas) ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 420 aktiivse RA-ga patsiendil. Selles uuringus said 53 patsienti platseebot, 214 patsienti said 50 mg etanertsepti üks kord nädalas ja 153 patsienti said 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas. Kahe etanertsepti ravirežiimi efektiivsuse ja ohutuse profiilid olid oma toimelt RA nähtudele ja sümptomitele 8. nädalal võrreldavad; 16. ravinädalal ei olnud kahe ravirežiimi tulemused erinevad (tulemused olid samaväärsed).

Psoriaatilise artriidiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 205 psoriaatilise artriidiga patsiendil. Patsiendid olid vanusevahemikus 18 kuni 70 aastat ning põdesid aktiivset psoriaatilist artriiti (≥ 3 turses liigest ja ≥ 3 tundlikku liigest) vähemalt ühe järgneva liigeskahjustuse tüübi näol: (1) distaalne interfalangeaalliigese haaratus; (2) polüartikulaarne artriit (puuduvad reumatoidsõlmekesed ja esineb psoriaas); (3) mutileeriv artriit; (4) asümmeetriline psoriaatiline artriit või (5) aküloseeriva spondüliidi sarnane liigeskahjustus. Patsientidel esinesid ka psoriaasinaastud, mis olid ≥ 2 cm diameetriga.

Patsiente oli enne ravitud MSPVA-ga (86%), HMR-iga (80%) ja kortikosteroididega (24%). Patsientide käigusolev metotreksaatravi (stabiilne ≥ 2 kuu vältel) võis jätkuda stabiilse annusega ≤ 25 mg metotreksaati nädalas. 25 mg etanertsepti (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot manustati subkutaanselt 2 korda nädalas 6 kuu jooksul. Topeltpimedas uuringu lõpus võisid patsiendid registreeruda pikaajalisse avatud jätku-uuringusse, mis kestis kokku kuni 2 aastat.

Kliinilisi ravivastuseid väljendati nende patsientide osakaaluna protsentides, kes saavutasid ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse ning paranemise psoriaatilise artriidi ravivastuse kriteeriumide (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC) järgi. Tulemused on toodud alljärgnevas tabelis:

Psoriaatilise artriidiga patsientide ravivastused platseebokontrolliga uuringus

Psoriaatilise artriidi ravivastus		Patsientide protsent	
		Platseebo n = 104	Etanertsept ^a n = 101
ACR 20	3. kuu	15	59 ^b
	6. kuu	13	50 ^b
ACR 50	3. kuu	4	38 ^b
	6. kuu	4	37 ^b
ACR 70	3. kuu	0	11 ^b
	6. kuu	1	9 ^c
PsARC	3. kuu	31	72 ^b
	6. kuu	23	70 ^b

^a 25 mg etanertsepti subkutaanselt 2 korda nädalas

^b $p < 0,001$, etanertsept vs. platseebo

^c $p < 0,01$, etanertsept vs. platseebo

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (4 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Etanertsept andis võrreldes platseeboga märgatavalt parema tulemuse kõigi haiguse aktiivsuse näitajate osas ($p < 0,001$), ravivastused olid sarnased nii kaasuva metotreksaatravi puhul kui ka ilma selleta. Psoriaatilise artriidiga patsientide elukvaliteeti hinnati igas ajapunktis, kasutades HAQ funktsionaalsuse indeksit. Etanertseptiga ravitud psoriaatilise artriidiga patsientide funktsionaalsuse indeks oli kõikides ajapunktides platseeboga võrreldes oluliselt paranenud ($p < 0,001$).

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

Sharpi üldskoori keskmine (SE) muutus aastas võrreldes algtasemega

Aeg	Platseebo (n = 104)	Etanertsept (n = 101)
12. kuu	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardhälve

^a $p = 0,0001$

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

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

Psoriaatilise artriidiga patsientidel ei ole tehtud uuringuid annustamisskeemiga 50 mg üks kord nädalas. Tõendusmaterjal, et ravimi manustamine üks kord nädalas on sellel patsientide populatsioonil efektiivne, pärineb anküloseeriva spondüliidi uuringutest.

Anküloseeriva spondüliidiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti efektiivsust anküloseeriva spondüliidiga patsientidel uuriti kolmes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, mis võrdlesid etanertsepti 25 mg kaks korda nädalas platseeboga. Uuringutes osales 401 patsienti, kellest 203 said etanertseptiravi. Nendest uuringutest suurim ($n = 227$) viidi läbi patsientidega vanuses 18 kuni 70 aastat, kellel esines aktiivne anküloseeriv spondüliit visuaalse analoogskaala (*Visual Analogue Scale*, VAS) skoorina ≥ 30 hommikuse jäikuse keskmise kestuse ja intensiivsuse osas ning ≥ 30 vähemalt kahe osas järgnevast kolmest parameetrist: patsiendi üldine hindamine, öise seljavalu ja üldise seljavalu keskmine VAS-skoor ning Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalsuse indeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI) 10 küsimuse keskmine. Patsiendid, kes said ravi HMR-i, MSPVA-de või kortikosteroididega, võisid jätkata nende kasutamist stabiilsetes annustes. Uuringusse ei kaasatud lülisamba täieliku anküloosiga patsiente. 138 patsiendile manustati 6 kuu vältel 2 korda nädalas subkutaanselt 25 mg etanertsepti (võttes aluseks annuse määramise uuringu reumatoidartriidiga patsientidel) või platseebot.

Esmase efektiivsuse määramine (ASAS 20) näitas $\geq 20\%$ paranemist vähemalt kolmes anküloseeriva spondüliidi hindamise (*Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) neljast valdkonnast (patsiendi üldine hindamine, seljavalu, BASFI ja põletik) ja haiguse süvenemise puudumist ülejäänud valdkondades. ASAS 50 ja 70 ravivastused samade kriteeriumide osas näitasid vastavalt 50% või 70% paranemist.

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

Anküloseeriva spondüliidiga patsientide ravivastused platseebokontrolliga uuringus

Anküloseeriva spondüliidi ravivastus	Patsientide protsent	
	Platseebo n = 139	Etanertsept n = 138
ASAS 20		
2 nädalat	22	46 ^a
3 kuud	27	60 ^a
6 kuud	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nädalat	7	24 ^a
3 kuud	13	45 ^a
6 kuud	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nädalat	2	12 ^b
3 kuud	7	29 ^b
6 kuud	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanertsept vs. platseebo

^b p = 0,002, etanertsept vs. platseebo

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel, kes said etanertsepti, oli kliiniline vastus ilmne esimese visiidi ajal (2 nädala möödumisel) ning säilis 6-kuulise ravi lõpuni. Ravivastused olid sarnased nii nendel patsientidel, kes said ravi alguses kaasuvat ravi, kui ka nendel, kes seda ei saanud.

Sarnased tulemused saavutati kahes väiksemas anküloseeriva spondüliidi uuringus.

Neljandas topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 356 aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsiendil hinnati üks kord nädalas manustatud 50 mg etanertsepti (kaks 25 mg subkutaanset süstet) ja kaks korda nädalas manustatud 25 mg etanertsepti ohutust ja efektiivsust. Ohutus- ja efektiivsusprofiil oli mõlema annustamisskeemi (50 mg üks kord nädalas ja 25 mg kaks korda nädalas) puhul sarnane.

Radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga täiskasvanud patsiendid

1 uuring

Etanertsepti efektiivsust radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga (nr-AxSpa) patsientide ravis hinnati randomiseeritud, 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Uuringus hinnati 215 aktiivse nr-AxSpa-ga täiskasvanud patsiendi ravi (muudetud ravikavatsusega populatsioon vanuses 18 kuni 49 eluaastat). Patsiendid vastasid aksiaalse spondüloartriidi ASAS-klassifikatsiooni kriteeriumidele, aga ei vastanud modifitseeritud aksiaalse spondüloartriidi New Yorki kriteeriumidele. Patsientidel pidi olema ka ebapiisav ravivastus või talumatus kahe või enama MSPVA suhtes. Topeltpimedal perioodil said patsiendid 50 mg etanertsepti üks kord nädalas või platseebot 12 nädala jooksul. Esmane efektiivsusnäitaja (ASAS 40) oli 40% ulatuses paranemine vähemalt kolmes ASAS-i valdkonnas neljast ja haiguse progresseerumise puudumine järelejäänud valdkonnas. Topeltpimedale perioodile järgnes avatud uuringuperiood, kus kõik patsiendid said 50 mg etanertsepti üks kord nädalas kuni 92 lisanädala jooksul. Põletiku hindamiseks algtasemel, 12. ja 104. nädalal tehti MRT sakroiliakaal-liigesest ja lülisambast.

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

Ravivastuse efektiivsus platseebokontrolliga nr-AxSpa uuringus: tulemusnäitaja saavutanud patsientide protsent

Topeltpimedad kliinilised ravivastused 12. nädalal	Platseebo N = 106 kuni 109*	Etanertsept N = 103 kuni 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS-i osaline remissioon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Mõnelt patsiendilt ei saadud täielikke andmeid iga lõpptulemuse kohta

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society* (Spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangud)

*** *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (Bathi anküloseeriva spondüliitilise haiguse aktiivsuseindeks)

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

Etanertsepti saanud patsientidel mõõdeti 12. nädalal MRT-ga statistiliselt oluline paranemine SPARCC-i (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) sakroiliakaal-liigese skooris. Kohandatud keskmine muutus algtasemelt oli etanertseptiga ravitud patsientidel ($n = 95$) 3,8 võrreldes platseebot saanud patsientide ($n = 105$) muutusega 0,8 ($p < 0,001$). 104. nädalal oli kõikidel etanertseptiga ravitud patsientidel keskmine muutus algtasemelt SPARCC-i MRT-ga mõõdetud sakroiliakaal-liigese skooris 4,64 ($n = 153$) ning 1,4 lülisamba skooris ($n = 154$).

Võrreldes platseeboga näitas etanertsept 12. nädalal oluliselt suuremat paranemist võrreldes algtasemega enamikus tervisega seotud elukvaliteedi ja füüsilise funktsiooni hinnangutes, sh BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, Bathi anküloseeriva spondüliidi funktsionaalne indeks), EuroQol 5D tervises seisundi üldskoor ja SF-36 füüsilise komponendi skoor.

Etanertsepti saanud radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga patsientidel ilmnas kliiniline ravivastus esimesel visiidiil (2. nädalal) ja säilis 2 raviaasta jooksul. Tervisega seotud elukvaliteedi ning füüsilise funktsiooni paranemine püsis samuti 2 raviaasta jooksul. 2 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusleide. 104. nädalaks oli toimunud lülisamba röntgenograafia alusel 8 patsiendil progresseerumine 2. astme kahepoolseks tüüpiliseks aksiaalseks spondüloartropaatiaks modifitseeritud New Yorgi radioloogilise klassi järgi.

2 uuring

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

Aktiivse, radiograafilise leiuta aksiaalse spondüloartriidiga 209 täiskasvanud patsienti (vanuses 18...49 aastat), kes määratleti Spondüloartriidi Rahvusvahelise Ühingu hinnangu (ASAS) järgi aksiaalse spondüloartriidi klassifitseerimiskriteeriumitele vastavateks patsientideks (kuid kes ei täitnud New Yorgi anküloseeriva spondüloartriidi modifitseeritud kriteeriume), kellel tuvastati MRT uuringus positiivne leid (MRT uuringu järgi aktiivne põletik, mis viitab suure tõenäosusega spondüloartriidiga seotud sakroiliidile) ja/või kellel vastas hsCRP (*high sensitivity*, kõrgtundlik) analüüsi tulemus kriteeriumitele (määratletud kui $hsCRP > 3$ mg/l) ja kellel olid skriininguviisiidil aktiivsed sümptomid, st ASDAS CRP skoor 2,1 või suurem, said 1. perioodil 24 nädala jooksul avatult etanertsepti 50 mg üks kord nädalas pluss stabiilset taustravi MSPVA-ga optimaalses ja talutavas põletikuvastases annuses. Lisaks pidi patsientidel olema ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVA-le või nende

talumatus. 24. nädalaks muutus 119 (57%) patsiendil haigus inaktiivseks ja nad alustasid osalemist 2. perioodi 40-nädalases ärajätufaasis, milles uuritavad lõpetasid ravi etanertseptiga, kuid jätkasid taustravi MSPVA-ga. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli haiguse ägenemise esinemine (määratleti kui erütrotsüütide settimise kiiruse (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) kasutav ASDAS-i skoor (ASDAS ESR) 2,1 või suurem) 40 nädala jooksul pärast etanertseptiga ravi ärajätmist. Patsiente, kellel haigus ägenes, raviti uuesti etanertsepti annusega 50 mg üks kord nädalas 12 nädala jooksul (3. periood).

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

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

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

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

Naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsiendid

Etanertsepti on soovitatav kasutada patsientidel nii, nagu kirjeldatud lõigus 4.1. Patsiendid, kellel „ravivastus puudub”, on defineeritud sihtgrupis kui mittepiisava ravivastusega (PASI < 50 või PGA vähem kui „hea”) või seisundi halvenemisega ravi ajal, ning kellele on piisavalt pika aja jooksul manustatud ravimeid, et hinnata vastust vähemalt ühele kolmest olemasolevast süsteemsest ravist.

Etanertsepti efektiivsust ei ole hinnatud uuringutes, mis otseselt võrdleksid etanertsepti muude süsteemsete ravidega sellistele ravidele alluva keskmise raskusega kuni raske psoriaasiga patsientidel. Selle asemel hinnati etanertsepti ohutust ja efektiivsust neljas randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Primaarne efektiivsusnäitaja kõigis neljas uuringus oli patsientide hulk igas ravigrupis, kes saavutasid PASI 75 (st vähemalt 75%-lise paranemise psoriaasi pinna ja raskuse indeksi järgi, võrrelduna ravi alustamisega) 12 nädala möödumisel.

Uuring 1 oli 2. faasi uuring ≥ 18 -aastastel patsientidel aktiivse, kuid kliiniliselt stabiilse naastulise psoriaasiga, mis haaras $\geq 10\%$ keha pinnast. Ükskorda kaksteist (112) patsienti randomiseeriti 24 nädalaks annusele 25 mg etanertsepti ($n = 57$) või platseebile ($n = 55$) kaks korda nädalas.

Uuringus 2 hinnati 652 patsienti kroonilise naastulise psoriaasiga, kasutades samu kaasamiskriteeriume kui uuringus 1, lisaks pidi psoriaasi pinna ja raskuse indeks (PASI) olema skriinimise ajal vähemalt 10.

Etanertsepti manustati 6 järjestikuse kuu jooksul annuses 25 mg üks kord nädalas, 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg kaks korda nädalas. Esimese 12 nädala topeltpimeda raviperioodi vältel said patsiendid kas platseebot või üht ülalesitatud etanertsepti annustest. Pärast 12-nädalast ravi jätkati platseebogrupil pimemenetlusega kaitstud etanertsepti (25 mg kaks korda nädalas); patsiendid, kes olid aktiivravi gruppides, jätkasid kuni 24. nädalani annusega, millele nad esialgselt olid randomiseeritud.

Uuringus 3 hinnati 583 patsienti ja see oli samade uuringusse lülitamise kriteeriumidega kui uuring 2. Selles uuringus manustati patsientidele esimese 12 nädala vältel 25 mg või 50 mg etanertsepti või platseebo kaks korda nädalas. Seejärel said kõik patsiendid avatult 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas täiendava 24 nädala vältel.

Uuringus 4 hinnati 142 patsienti ning sellesse uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samad mis uuringutes 2 ja 3. Selles uuringus said patsiendid 50 mg etanertsepti või platseebo annuse ühe korra nädalas 12 nädala jooksul ning seejärel said kõik patsiendid veel 12 nädala jooksul avatult 50 mg etanertsepti ühe korra nädalas.

Uuringus 1 oli etanertseptiga ravitud grupis 12. nädalaks tunduvalt suurem PASI 75 ravivastusega patsientide osakaal (30%) kui platseeboga ravitud grupis (2%) ($p < 0,0001$). 24. nädalal oli etanertseptiga ravitud grupis 56% patsientidest saavutanud PASI 75, võrrelduna 5%-ga platseebogrupis. Uuringute 2, 3 ja 4 põhitulemused on näidatud allpool.

Psoriaasiga patsientide ravivastus uuringutes 2, 3 ja 4

Ravivastu s (%)	Uuring 2					Uuring 3			Uuring 4					
	Platseebo	Etanertsept				Platseebo	Etanertsept		Platseebo	Etanertsept				
		25 mg kaks korda nädalas		50 mg kaks korda nädalas			25 mg kaks korda nädalas	50 mg kaks korda nädalas		50 mg üks kord nädalas	50 mg üks kord nädalas			
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
		12. näd al	12. näd al	24. näd al ^a	12. näd al		24. näd al ^a	12. näd al		12. näd al	12. näd al	12. näd al	12. näd al	24. näd al ^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 puhas või peaaegu puhas	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

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

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

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

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

Uuringus 2 oli ka ärajätuperiood, kus 24. nädalaks vähemalt 50%-lise PASI näitajate paranemise saavutanud patsientidel ravi lõpetati. Patsiente jälgiti pärast ravi lõpetamist ägenemise suhtes ($PASI \geq 150\%$, võrreldes ravi algusega) ja haiguse taastekkeni (defineeritud kui ravi algusest 24 nädalaga saavutatud paranemishähtude kadumine vähemalt pooles ulatuses) kulunud aja suhtes. Ärajätuperioodi ajal taastusid psoriaasi sümptomid järk-järgult, aja mediaan haiguse taasilmnemiseni oli 3 kuud. Ei täheldatud haiguse äkilist ägenemist ega psoriaasiga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Leiti mõningaid tõendeid, mis toetavad etanertsepti kordusravi kasulikkust patsientidel, kellel esialgne ravivastus oli olemas.

Uuringus 3 enamik patsientidest (77%), kes algselt randomiseeriti annusele 50 mg kaks korda nädalas ja kelle etanertsepti annust vähendati 12. nädalal 25 mg-le kaks korda nädalas, säilitasid PASI 75 ravivastuse 36. nädalani. Patsientidel, kes said 25 mg kaks korda nädalas kogu uuringu vältel, jätkas

PASI 75 ravivastus paranemist 12. ja 36. nädala vahel.

Uuringus 4 oli etanertsepti ravirühmas suurem nende patsientide osakaal, kellel oli 12. nädalal PASI 75 (38%), võrreldes platseeborühmaga (2%; $p < 0,0001$). Patsientidel, kes kasutasid kogu uuringu jooksul 50 mg üks kord nädalas, jätkus ravivastuste paranemine ning 71% neist saavutasid 24. nädalaks PASI 75.

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

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

Etanertseptivastased antikehad

Etanertseptiga ravitud mõne patsiendi seerumist on leitud etanertseptivastaseid antikehi. Need antikehad on üldjuhul olnud mitte-neutraliseerivad ja on esinenud ajutiselt. Korrelatsiooni antikehade tekkimise ja ravivastuse või kõrvaltoimete esinemissageduse vahel ei ole täheldatud.

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

Etanertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati kaheosalises uuringus 69 lapsel, kes põdesid polüartikulaarse kuluga juveniilset idiopaatilist artriiti, mis oli alanud mitmesugust tüüpi sümptomitega (polüartriit, oligoartriit, süsteemse algusega). Patsientide vanus oli 4...17 aastat ning nende haiguse aktiivsuseaste oli mõõdukas või kõrge, polüartikulaarse kuluga juveniilne idiopaatiline artriit ei allunud ravile metotrektsaadiga või patsiendid ei talunud metotrektsaati. Patsientidele manustati stabiilse annusena ühte mittesteroidset põletikuvastast preparaati ja/või prednisooni ($< 0,2$ mg/kg ööpäevas või maksimaalselt 10 mg). Esimeses osas said kõik patsiendid 0,4 mg/kg (annus maksimaalselt 25 mg) etanertsepti subkutaanselt 2 korda nädalas. 2. osas randomiseeriti patsiendid, kellel ilmnes 90. päevaks soodne ravivastus, kaheks grupiks: üks grupp jäi etanertseptiravile, teisele manustati platseebot 4 kuu vältel ja hinnati haiguse ägenemist. Kliinilise vastuse hindamiseks kasutati ACR Pedi 30 definitsiooni. Paranemist defineeriti $\geq 30\%$ -lise paranemisena vähemalt kolmes kuuest põhikriteeriumist ja $\geq 30\%$ -lise halvenemisena mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist, milleks olid põletikuliste liigeste arv, liigutuste piiratus, raviarsti ja patsiendi/vanema hinnang üldisele seisundile, funktsiooni hindamine ja settereaktsiooni kiirus. Haiguse ägenemist diagnoositi juhul, kui halvenemine toimus $\geq 30\%$ ulatuses kolmes kuuest ja paranemine $\geq 30\%$ ulatuses mitte enam kui ühes kuuest JRA põhikriteeriumist ja minimaalselt kahe põletikulise liigese piires.

Uuringu 1. osas demonstreeriti 51-l patsiendil 69-st (74%) kliinilist paranemist ja patsiendid siirdusid 2. uuringuossa. 2. osas tekkis haiguse ägenemine 6-l patsiendil 25-st (24%), kes said jätkuvalt etanertsepti, võrreldes 20 patsiendiga 26-st (77%), kes said platseebot ($p = 0,007$). Etanertseptiga ravitud patsientide grupis ägenes haigus mediaanselt ≥ 116 päeva möödudes 2. osa algusest; platseeboga ravitudel mediaanselt 28 päeva möödudes. Nendest patsientidest, kellel tekkis 90 päeva möödudes ravivastus ja kes siirdusid uuringu 2. ossa, jätkus paranemine (võrreldes 3. kuu ja 7. kuu tulemust) patsientidel, kellele manustati jätkuvalt etanertsepti, samas kui platseeboga ravitud patsientidel paranemist ei toimunud.

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

Etanertsepti monoterapia (n = 103), etanertsepti ja metotrektsaadi kombinatsiooni (n = 294) või metotrektsaadi monoterapia (n = 197) pikaajalist ohutust hinnati kolme aasta jooksul registris olnud

594-l juveniilse idiopaatilise artriidiga 2- kuni 18-aastaselt lapsel (kellest 39 olid 2- kuni 3-aastased). Üldiselt kirjeldati etanertseptiga ravitud patsientidel infektsioone sagedamini kui ainult metotreksaati saanud patsientidel (3,8 vs. 2%) ja etanertsepti kasutamisega seotud infektsioonid olid raskema kuluga.

Teises avatud ühe rühmaga uuringus (n = 127) raviti 60 laienenud oligoartriidiga patsienti (15 patsienti vanuses 2 kuni 4, 23 patsienti vanuses 5 kuni 11 ja 22 patsienti vanuses 12 kuni 17 aastat), 38 entesiidiga seotud artriidiga patsienti (vanuses 12 kuni 17 aastat) ning 29 psoriaatilise artriidiga patsienti (vanuses 12 kuni 17 aastat) etanertsepti annusega 0,8 mg/kg (maksimaalselt 50 mg annuse kohta), mis manustati kord nädalas 12 nädala jooksul. Iga juveniilse idiopaatilise artriidi alatüübi korral vastas enamik patsiente ACR Pedi 30 kriteeriumidele ja neil esines paranemine teistes tulemusnäitajates, nagu valulike liigeste arv ja arsti üldhinnang. Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati teistes JIA uuringutes.

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

Ohutusprofiil oli samasugune, kui täheldati põhiuuringus.

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

Naastulise psoriaasiga lapsed

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

Tingimustele vastavad patsiendid olid saanud valgusravi või süsteemset ravi või oli paikne ravi olnud neile ebapiisav.

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

Naastuline psoriaas lastel: tulemused 12. nädalal

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

Lühend: sPGA – arsti staatiline üldhinnang

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

Pärast 12-nädalast topeltpimedat ravi said kõik patsiendid etanertsepti 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) üks kord nädalas veel 24 nädala jooksul. Avatud perioodil täheldatud ravivastused olid sarnased topeltpimedal perioodil täheldatutele.

Randomiseeritud ärajätuperioodil oli seekord platseeborühma randomiseeritud patsientide seas oluliselt rohkem haiguse taasteket (PASI 75 ravivastuse kadumist), võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti nüüd etanertsepti rühma. Ravi jätkumisel püsis ravivastus kuni 48 nädalat.

Etanertsepti annuse 0,8 mg/kg (kuni 50 mg) pikaajalist ohutust ja tõhusust manustamisel üks kord nädalas hinnati 181 naastulise psoriaasiga lapsel avatud jätku-uuringus, mis kestis kuni 2 aastat pärast eelpool kirjeldatud 48-nädalast uuringut. Pikaajaline kogemus etanertseptiga oli üldiselt võrreldav algse 48-nädalase uuringuga ega näidanud uusi ohutusleide.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

Etanertsept imendub aeglaselt nahaalusest süstekohast. Maksimaalne seerumikontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 48 tundi pärast ühekordse annuse manustamist. Absoluutne biosaadavus on 76%. Manustamisskeemi puhul 2 korda nädalas saavutatav püsiseisundi kontsentratsioon seerumis on ligikaudu 2 korda kõrgem kui ühekordse annuse manustamisel. Ühekordse 25 mg etanertsepti nahaaluse süste korral oli tervetel vabatahtlikel keskmine maksimaalne seerumikontsentratsioon $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ ning seerumikontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Ravitud RA-ga patsientide keskmised püsiseisundi seerumikontsentratsioonid olid 50 mg etanertsepti manustamisel üks kord nädalas ($n = 21$) ja 25 mg etanertsepti manustamisel kaks korda nädalas ($n = 16$) vastavalt järgmised: $C_{\text{max}} = 2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} = 1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$ ja osaline AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$. Avatud üheannuselises kahevoorulises ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel leiti, et üks 50 mg/ml etanertsepti süst oli bioekvivalentne kahe samaaegse 25 mg/ml süstiga.

Anküloseeriva spondüliidiga patsientidel läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli etanertsepti püsiseisundi AUC vastavalt $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ annuse 50 mg etanertsepti üks kord nädalas ($N = 154$) korral ja $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ annuse puhul 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas ($N = 148$) korral.

Jaotumine

Etanertsepti seerumikontsentratsiooni-aja kõverat iseloomustab biekspponentsiaalsus. Tsentraalne etanertsepti jaotusruumala on $7,6 \text{ l}$; tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala $10,4 \text{ l}$.

Eritumine

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

Meeste ja naiste vahel etanertsepti farmakokineetilisi erinevusi ei täheldatud.

Lineaarsus

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

Erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Eakad

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

Lapsed

Juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

69-le polüartikulaarse kuluga juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendile vanuses 4 kuni 17 aastat manustati 0,4 mg/kg etanertsepti 2 korda nädalas 3 kuu vältel. Seerumikontsentratsioonid olid sarnased täiskasvanud reumatoidartriidiga patsientidel täheldatutele. Noorimatel lastel (4-aastastel) täheldati ravimi kliirensi vähenemist (kliirens suurenes, kui see arvutati ümber kg suhtes), võrreldes vanemate laste (12-aastaste) ja täiskasvanutega. See tähendab, et vanematel lastel (10- kuni 17-aastastel) on ravimi seerumitasemed sarnased täiskasvanutega, kuid märgatavalt madalamad väikelastel.

Naastulise psoriaasiga lapsed

Naastulise psoriaasiga lastele (vanuses 4 kuni 17 aastat) manustati 0,8 mg/kg (maksimaalne annus 50 mg nädalas) etanertsepti üks kord nädalas kuni 48 nädalat. Keskmise madalaim seerumi püsikontsentratsioon oli 12., 24. ja 48. nädalal 1,6 kuni 2,1 µg/ml. Need keskmised kontsentratsioonid naastulise psoriaasiga lastel sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel (ravi korral 0,4 mg/kg etanertsepti kaks korda nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas). Need keskmised kontsentratsioonid sarnanesid kontsentratsioonidele, mida täheldati naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel, kes said raviks 25 mg etanertsepti kaks korda nädalas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes etanertseptiga ei leitud ravimil annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet. *In vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel on etanertsepti hinnatud mittegenotoksiliseks.

Kartsinogeensuse, fertiilsuse ja postnataalse toksilisuse loomkatsete andmed etanertsepti kohta puuduvad, kuna närilistel tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Etanertsept ei põhjustanud surma ega märgatavaid toksilisuse sümptomeid hiirtel ega rottidel ühekordse nahaaluse annuse 2000 mg/kg või ühekordse intravenoosse annuse 1000 mg/kg manustamisel. Etanertsept ei kutsunud ka esile annust limiteerivat või sihtorganitele toksilist toimet *Cynomolgus*'e ahvidel, kellele manustati ravimit 2 korda nädalas nahaaluselt 4 või 26 järjestikusel nädalal annuses (15 mg/kg), mis põhjustas üle 27-kordsete seerumikontsentratsioonide (AUC põhjal) kujunemise võrreldes nendega, mis saavutatakse inimestel 25 mg annuste manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Glütsiin
Sahharoos
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstlid või pen-süstlid karbis, valguse eest kaitstult.
Fubelvit võib säilitada temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi ravimit uuesti külmikusse panna. Kui Fubelvit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Fubelv 25 mg süstelahus süstlis

Süstal on valmistatud läbipaistvast 1. tüübi klaasist, millel on roostevabast terasest 27-G nõel jäiga nõelakaitsega ja FluoroTec kattega bromobutüülkummist kork. Süstal sisaldab 0,5 ml lahust. Fubelv on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 süstlit, pakendites, mis sisaldavad 12 süstlit, mitmikpakendites, mis sisaldavad 8 süstlit (2 pakendit, mis sisaldavad 4 süstlit) ning mitmikpakendites, mis sisaldavad 24 süstlit (2 pakendit, mis sisaldavad 12 süstlit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Fubelv 50 mg süstelahus süstlis

Süstal on valmistatud läbipaistvast 1. tüübi klaasist, millel on roostevabast terasest 27-G nõel jäiga

nõelakaitsega ja FluoroTec kattega bromobutüülkummist kork. Süstal sisaldab 1 ml lahust. Fubelv on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 süstlit, ning pakendites, mis sisaldavad 12 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Fubelv 50 mg süstelahus pen-süstlis

Pen-süstel sisaldab Fubelv süstlit. Pen-süstlis olev süstal on valmistatud läbipaistvast 1. tüübi klaasist, millel on roostevabast terasest 27-G nõel jäiga nõelakaitsega ja FluoroTec kattega bromobutüülkummist kork. Süstal sisaldab 1 ml lahust.

Fubelv on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 pen-süstlit, ning pakendites, mis sisaldavad 12 pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

25 mg süstelahus süstlis ja 50 mg süstelahus süstlis

Enne süstimist tuleb lasta Fubelv ühekordsel süstlil saavutada toatemperatuur (ligikaudu 30 minutit). Ärge soojendage lahust muul viisil. Seejärel kasutage see kohe ära. Süstli toatemperatuurini soojenemise ajal ei tohi nõelakatet eemaldada. Lahus peab olema läbipaistev kuni sillerdav, värvitu kuni kollane ja võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

50 mg süstelahus pen-süstlis

Enne süstimist tuleb lasta Fubelv ühekordsel pen-süstlil saavutada toatemperatuur (ligikaudu 30 minutit). Pen-süstli toatemperatuurini soojenemise ajal ei tohi nõelakatet eemaldada. Läbi vaateava nähtav lahus peab olema läbipaistev kuni sillerdav, värvitu kuni kollane ja võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2023/001
EU/1/26/2023/002

EU/1/26/2023/003
EU/1/26/2023/004
EU/1/26/2023/005
EU/1/26/2023/006
EU/1/26/2023/007
EU/1/26/2023/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lupin Limited (Biotech Division)
Gat No. 1156, 1157, 1158, 1159 and 1160, Village Ghotawade,
Taluka Mulshi, Dist. Pune - 412 115,
Maharashtra, India

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Biocon Biologics Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne etanertsepti kasutamist igas liikmesriigis kooskõlastama riikliku pädeva ametiga õppeprogrammi sisu ja vormi, kaasa arvatud teavituskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid.

Haridusprogrammi eesmärk on vähendada tõsiste infektsioonide riski.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus etanertsepti turustatakse, on kõigil tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti etanertsepti välja kirjutavad, juurdepääs järgmistele haridusmaterjalidele/neile need materjalid:

Patsiendikaart

- Etanertsepti ravi võib suurendada infektsiooniriski
- Selle ohutusprobleemi nähud või sümptomid ja millal pöörduda tervishoiutöötaja poole
- Etanertsepti väljakirjutaja kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

25 MG SÜSTLITE KARP – 4 JA 12 SÜSTLIGA PAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fubelv 25 mg süstelahus süstlis
etanerceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, sahharoos, naatriumkloriid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit

12 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Teavet muude säilitamisvõimaluste kohta vaadake pakendi infolehest.

Hoida süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2023/001 4 süstlit

EU/1/26/2023/002 12 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fubelv 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

25 MG SÜSTLITE KARP (ILMA BLUE BOX'ITA) MITMIKPAKENDI OSA – 12 JA 4 SÜSTLIGA PAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fubelv 25 mg süstelahus süstlis
etanerceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, sahharoos, naatriumkloriid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

12 süstlit

4 süstlit

Mitmikpakendi osa, mida ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Teavet muude säilitamisvõimaluste kohta vaadake pakendi infolehest.

Hoida süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakendit, mis sisaldavad 12 süstlit)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakendit, mis sisaldavad 4 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Fubelv 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**25 MG SÜSTLITE SISEMINE KARP (BLUE BOX'IGA) MITMIKPAKEND – 24 (2 X 12)
SÜSTLIGA VÕI 8 (2 X 4) SÜSTLIGA PAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fubelv 25 mg süstelahus süstlis
etanerceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 25 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, sahharoos, naatriumkloriid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 24 (2 pakendit, mis sisaldavad 12 süstlit)

Mitmikpakend: 8 (2 pakendit, mis sisaldavad 4 süstlit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Teavet muude säilitamisvõimaluste kohta vaadake pakendi infolehest.

Hoida süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,

Millbank Business Park,

Lucan, Dublin,

K78 X5W6,

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakendit, mis sisaldavad 12 süstlit)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakendit, mis sisaldavad 4 süstlit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Fubelv 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT (25 MG SÜSTEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Fubelv 25 mg süstevedelik
etanerceptum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**50 MG SÜSTLITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Fubelv 50 mg süstelahus süstlis
etanerceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, sahharoos, naatriumkloriid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstilt

12 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Teavet muude säilitamisvõimaluste kohta vaadake pakendi infolehest.

Hoida süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2023/004 4 süstlit

EU/1/26/2023/005 12 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fubelv 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT (50 MG SÜSTEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Fubelv 50 mg süstevedelik
etanerceptum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**50 MG PEN-SÜSTLITE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Fubelv 50 mg süstelahus pen-süstlis
etanerceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, sahharoos, naatriumkloriid ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 pen-süstlit

12 pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Teavet muude säilitamisvõimaluste kohta vaadake pakendi infolehest.

Hoida pen-süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,

Millbank Business Park,

Lucan, Dublin,

K78 X5W6,

Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2023/006 4 pen-süstlit

EU/1/26/2023/007 12 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Fubelv 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ETIKETT (50 MG PEN-SÜSTEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Fubelv 50 mg süstevedelik
etanerceptum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg/1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Fubelv 25 mg süstelahus süstlis

Fubelv 50 mg süstelahus süstlis
etanertsept (*etanerceptum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajaduse korral uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendikaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, mida teil on vaja teada enne ravi etanertseptiga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fubelv ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fubelvi kasutamist
3. Kuidas Fubelvit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fubelvit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Fubelv ja milleks seda kasutatakse

Fubelv sisaldab toimeainena etanertsepti.

Fubelv on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. See ravim vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) võib Fubelvit kasutada järgmistel juhtudel:

- mõõduka või raske **reumatoidartriidi** korral (pikaajaline autoimmuunhaigus, mis kahjustab peamiselt liigeseid);
- **psoriaatilise artriidi** korral (põletikulise artriidi vorm, mis võib kahjustada kõiki liigeseid kehas);
- raske **aksiaalse spondüloartriidi** korral (kroonilise põletikulise artriidi vorm, mis hõlmab lülisammast ja/või sakroiliakaal-liigeseid), sh **anküloseeriva spondüliidi** korral (lülisammast kahjustav artriidi vorm);
- mõõduka või raske **psoriaasi** korral (kõrgemad punetavad või ketendavad nahalaigud).

Igal juhul kasutatakse Fubelvt enamasti siis, kui muu tavapärane ravi ei ole andnud piisavalt tulemust või kui see teile ei sobi.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse seda ravimit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Fubelv võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie

võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib see ravim parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Mitme sümmeetrilise valutava või turses liigesega (nt käed, randmed ja jalad) patsientidel võib see ravim aeglustada nendes liigestes haiguse põhjustatud struktuurilist kahjustust.

Fubelvit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raske psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Fubelvi kasutamist

Fubelvit ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on **etanertsepti** või mis tahes **koostisosade** (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Lõpetage Fubelvi süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk **tõsise** sepsise ehk **nakkusveresuse** tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb **ükskõik mis liiki infektsioon**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fubelvi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** lõpetage selle ravimi kasutamine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või nahalööve).
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Fubelvi kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Fubelviga ravitud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne selle ravimiga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja

tuberkuliinianalüüsi. Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendikaardile. Väga tähtis on teatada oma arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, teatage sellest kohe oma arstile.

- **B-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on praegu või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne selle ravimiga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi. Ravi Fubelviga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama selle ravimi kasutamise.
- **C-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutuda vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi selle ravimiga.
- **Vere häired:** rääkige kohe arstile, kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid, nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule vere häirele, mis võib nõuda Fubelvi ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silma kahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärv põletik (optiline neuriit) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas selle ravimi kasutamine on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on esinenud südame paispuuduslikkust (südamelihas ei pumpa verd nii hästi kui vaja), kuna seda ravimit tuleb sellisel juhul kasutada ettevaatlikult.
- **Vähkkasvajad:** teatage oma arstile enne selle ravimi kasutamist, kui teil on praegu või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Seda ravimit kasutavatel lastel ja täiskasvanutel võib suurendada lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud etanertsepti või muud etanertseptiga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebatavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Fubelvit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhdeva inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** ärge kasutage seda ravimit alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** seda ravimit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Teatage oma arstile, kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel selle ravimi kasutamise ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimaluse korral peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Fubelvi kasutamist. Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Fubelvit ei tohi kasutada lapsed ja noorukid, kes kaaluvad vähem kui 62,5 kg.

Fubelvit ei tohi kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Fubelv

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid (sealhulgas sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teie või teie laps **ei tohi** kasutada Fubelvit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Fubelvit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Fubelvit, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Peale selle esines ühe uuringu järgi sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud seda ravimit ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud etanertsepti. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Fubelviga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Fubelvi kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavalt ei mõjuta Fubelvi kasutamine autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Fubelv sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Fubelvit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Fubelvi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanutel

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Fubelvi süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Fubelvit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja

kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Fubelv teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva etanertsepti tugevuse.

Fubelvit ei tohi kasutada lapsed ja noorukid, kes kaaluvad vähem kui 62,5 kg.

Saadaval on muud, lastele sobivad etanertsepti sisaldavad ravimvormid.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg etanertsepti kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas, või 0,8 mg etanertsepti kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg etanertsepti kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Fubelv ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Fubelv süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

Üksikasjalikud juhised Fubelv süstimise kohta on esitatud lõigus 7 „Kasutusjuhend”.

Lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleb päevikusse kirja panna nädalapäev(ad), millal Fubelvit tuleb kasutada.

Kui te kasutate Fubelvit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Fubelvit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), **teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile**. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Fubelvit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui te lõpetate Fubelvi kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Fubelvi süstimine.
Teatage kohe oma arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis tihti sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile selle ravimi suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, võite teie või teie laps vajada erakorralist arstiabi.

- **Tõsise nakkuse** nähud, nagu kõrge palavik, millega võivad kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel.
- **Verehäirete** nähud, nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus.
- **Närvisüsteemi häirete** nähud, nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus.
- **Südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud, nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, õine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled.
- **Vähkkasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste olemasolu nahal.
- **Autoimmuunreaktsioonide** nähud (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid), nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebatavaline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine.
- Luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud, nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus.
- **Veresoonete põletiku** nähud, nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõni nendest võib harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui täheldate endal mõnda neist nähtudest, teatage sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud etanertseptiga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse vähenemise järjekorras.

- **Väga sage** (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal) ja peavalu.

- **Sage** (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigese infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks r a v i metotreksaadiga, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites (sooleprobleemide nähud).
- **Harv** (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raske paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärvide või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks r a v i metotreksaadiga, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks r a v i metotreksaadiga, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)
Luuüdi ei suuda toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena; põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fubelvit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstlil pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida süstlid karbis, valguse eest kaitstult.

Fubelvit võib säilitada külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi ravimit uuesti külmikusse panna. Kui Fubelvit ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see hävitada. Soovitav on üles märkida kuupäev, millal Fubelvit külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Fubelvit tuleb hävitada (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kontrollige süstlas sisalduvat lahust. See peab olema selge või sillerdav, värvitu kuni kollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on normaalne. Lahust ei tohi kasutada, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fubelvit sisaldab

- Toimeaine on etanertsept. Üks süstel sisaldab 25 mg või 50 mg etanertsepti.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, sahharoos, naatriumkloriid ja süstevesi.

Kuidas Fubelvit välja näeb ja pakendi sisu

Fubelvit on saadaval süstlina, mis sisaldab läbipaistvat kuni sillerdavat värvitut kuni kollast süstelahust.

Fubelvit 25 mg on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 või 12 süstlit, mitmikpakendites, mis sisaldavad 2 pakendit, mis sisaldavad 4 süstlit, ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 2 pakendit, mis sisaldavad 12 süstlit.

Fubelvit 50 mg on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 või 12 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Iirimaa

Tootja

Biocon Biologics Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne

Dublin

D09 C6X8

Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος
Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Infoleht on viimati uuendatud

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

7. Kasutusjuhend

Siin on järgmised alalõigud.

Sissejuhatus

1. samm: Ettevalmistus süstimiseks
2. samm: Süstekoha valik
3. samm: Fubelvi lahuse süstimine
4. samm: Süstevahendite hävitamine

Järgnevalt esitatud juhised selgitavad, kuidas Fubelvi süstelahust ette valmistada ja süstida. Enne Fubelvi kasutamist ja iga kord, kui retsepti uuendate, lugege kasutusjuhendit. Juhised võivad sisaldada uut teavet.

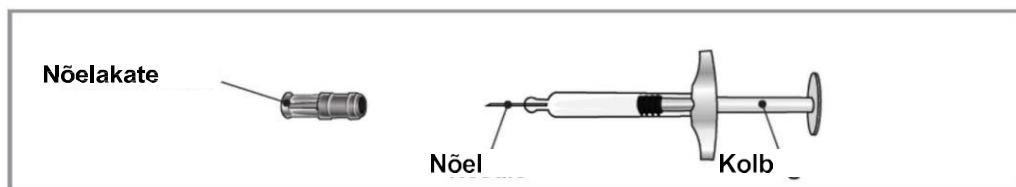
- Ärge proovige ennast ise süstida, kui arst või meditsiiniõde ei ole teile näidanud, kuidas seda teha.

Lahust ei tohi enne kasutamist segada mitte ühegi teise ravimiga.

Pakendis ei sisaldu:

- alkoholis niisutatud lapp
- marilapp ja plaaster
- Teravate jäätmete konteiner

Seadme osad



1. samm: Ettevalmistus süstimiseks

Leidke hästivalgustatud, puhta pinnaga, tasane tööpind ja seadke kõik vajalik valmis.

1. Võtke süstleid sisaldav pakend külmikust välja ja asetage see tasasele tööpinnale. Võtke pakendist üks süstel ning asetage see tööpinnale. Ärge raputage Fubelvi süstlit. Pange ülejäänud süstleid sisaldav pakend tagasi külmikusse.

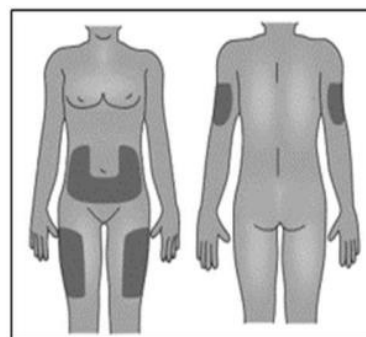
Fubelvi säilitamise kohta vaadake palun lõik 5. Kui teil on säilitamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga edasiste juhiste saamiseks.

2. Kontrollige lahust:
 - Vaadake ravimit läbi süstla korpuse.
 - Ravim peab olema selge või sillerdav, värvitu kuni kollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi.
 - Lahust ei tohi kasutada, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi.
3. Laske ravimil saavutada toatemperatuur.
Eemaldage üks süstel külmikus säilitatud pakendist ja jätke see enne süstimist 15 kuni 30 minutiks toatemperatuurile.
See on oluline, et ravimit oleks lihtsam ja mugavam süstida.
 - Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
 - Ärge kasutage süstelahuse soojendamiseks teisi soojusallikaid, näiteks mikrolaineahju või kuuma vett.
4. Pange kokku tarvikud, mida vajate süstimisel. Nende hulka kuuluvad alkoholis niisutatud lapp ja vatitups või marli.
5. Peske käed seebi ja sooja veega.

2. samm: Süstekoha valik

1. Kolm soovituslikku süstekohta on: 1) reie keskosa esikülg, 2) kõht ja 3) õlavarre väliskülg (vt joonis 1). Kui süstite kõhtu, valige koht, mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel. Iseendale süstides ärge õlavarre väliskülge kasutage
2. Igaks süstimiseks tuleb kasutada erinevat süstekohta. Iga uus süste tuleb teha vähemalt 3 cm kaugusele eelmisest süstekohast. Süstida ei tohi piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punane või kõvenenud. Vältige armide ja venitusarmidega piirkondi (kasulik on teha märkmeid eelmiste süstekohtade kohta).
3. Kui teil on psoriaas, ärge süstige ühtegi kõrgemasse, paksu, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda (psoriaasi nahakahjustustesse).

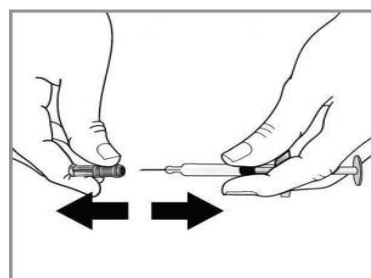
Joonis 1



3. samm: Lahuse süstimine

1. Puhastage nahk süstekohas alkoholiga niisutatud lapiga, kasutades ringjaid liigutusi. ÄRGE puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.

Joonis 2



2. Võtke süstel tööpinnalt. Eemaldage nõela kate, tõmmates selle kindlalt otse süstlalt maha (vt joonis 2). **Ärge keerake ega painutage nõelakatet selle eemaldamise ajal, see võib nõela kahjustada.**

Pärast nõelakatte eemaldamist võib nõela otsas olla vedelikutilk, see on normaalne. Ärge puudutage nõela ega laske sellel mingit pinda puudutada. Ärge puudutage ega lükake kolbi. See võib põhjustada vedeliku väljalekkimist.

3. Kui puhastatud nahapiirkond on kuivanud, pigistage see õrnalt sõrmede vahele ja hoidke ühe käega kindlalt kinni. Teise käega hoidke süstalt nagu pliiatsit.
4. Torgake nõel kiire ja järsu liigutusega 45° kuni 90° nurga all lõpuni nahasse (vt joonis 3). Kui olete juba kogenum, leiate enda jaoks selleks kõige sobivama nurga. Jälgige, et te ei suruks nõela nahasse liiga aeglaselt ega liiga tugevasti.

Joonis 3



5. Kui nõel on lõpuni nahasse surutud, vabastage nahavolt sõrmede vahelt. Hoidke vaba käega süstla alumise osa lähedalt kinni, et see oleks kindlalt käes. Seejärel suruge kolvile, et süstida kogu lahus aeglaselt ja ühtlase kiirusega (vt joonis 4).

Joonis 4

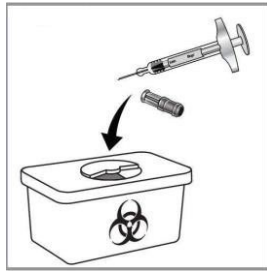


6. Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja sama nurga all, kui see oli sisestamisel. Süstekohas võib esineda vähe veritsus. Võite süstekohale 10 sekundiks suruda vatitupsu või marli. Süstekohta ei tohi hõõruda. Vajadusel võite süstekohta sidemega katta.

4. samm: Süstevahendite hävitamine

Süstel on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstalt ja nõela EI TOHI KUNAGI uuesti kasutada. MITTE KUNAGI ärge pange nõelale uuesti katet peale. Visake nõel ja süstal ära arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiste järgi (vt joonis 5).

Joonis 5



Kui teil on küsimusi või vajate lisateavet, rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Fubelv 50 mg süstelahus pen-süstlis etanertsept (*etanerceptum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajaduse korral uuesti lugeda.
- Arst annab teile ka patsiendikaardi, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, mida teil on vaja teada enne ravi etanertseptiga ja ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie hooldada olevale lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui neil on samasugused haigusnähud kui teil või teie hooldada oleval lapsel.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Fubelv ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Fubelvi kasutamist
3. Kuidas Fubelvit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Fubelvit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Fubelv ja milleks seda kasutatakse

Fubelv sisaldab toimeainena etanertsepti.

Fubelv on ravim, mis on valmistatud kahest inimvalgust. See blokeerib põletikku põhjustava valgu aktiivsust organismis. See ravim vähendab teatud haigustega kaasnevat põletikku.

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) võib Fubelvit kasutada järgmistel juhtudel:

- mõõduka või raske reumatoidartriidi korral (pikaajaline autoimmuunhaigus, mis kahjustab peamiselt liigeseid);
- psoriaatilise artriidi korral (põletikulise artriidi vorm, mis võib kahjustada kõiki liigeseid kehas);
- raske aksiaalse spondüloartriidi korral (kroonilise põletikulise artriidi vorm, mis hõlmab lülisammast ja/või sakroiliakaal-liigeseid), sh anküloseeriva spondüliidi korral (lülisammast kahjustav artriidi vorm);
- mõõduka või raske psoriaasi korral (kõrgemad punetavad või ketendavad nahalaigud).

Igal juhul kasutatakse Fubelvt enamasti siis, kui muu tavapärane ravi ei ole andnud piisavalt tulemust või kui see teile ei sobi.

Reumatoidartriidi puhul kasutatakse seda ravimit tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga, kuid seda võib kasutada ka üksi, kui metotreksaat teile ei sobi. Fubelv võib üksi või kombinatsioonis metotreksaadiga aeglustada reumatoidartriidi põhjustatud liigesekahjustuste tekkimist ja parandada teie võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel, kellel on haigus haaranud mitut liigest, võib see ravim parandada võimet sooritada tavapäraseid igapäevategevusi.

Mitme sümmeetrilise valutava või turses liigesega (nt käed, randmed ja jalad) patsientidel võib see ravim aeglustada nendes liigestes haiguse põhjustatud struktuurilist kahjustust.

Fubelvit määratakse ka järgmiste haiguste raviks lastel ja noorukitel:

- juveniilse idiopaatilise artriidi sellised vormid, kus ravi metotreksaadiga ei ole piisavat tulemust andnud või ei sobi patsiendile:
 - polüartriit (reumatoidfaktor-positiivne või -negatiivne) ja laienenud oligoartriit 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem
 - psoriaatiline artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem
- entesiidiga seotud artriit 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem, kui tavapärane ravi ei ole piisavalt tulemust andnud või kui see ei sobi patsiendile
- raske psoriaas 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kes kaaluvad 62,5 kg ja rohkem, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust valgusravile või muule süsteemsele ravile (või kes ei saa seda kasutada).

2. Mida on vaja teada enne Fubelvi kasutamist

Fubelvit ei tohi kasutada

- kui teie olete või teie hooldada olev laps on **etanertsepti** või mis tahes **koostisosade** (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**. Lõpetage Fubelvi süstimine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeninglus või nahalööve).
- kui teil või teie lapsel tekib või suureneb risk **tõsise** sepsise ehk **nakkusveresuse** tekkeks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.
- kui teil või lapsel esineb **ükskõik mis liiki infektsioon**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Fubelvi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- **Allergilised reaktsioonid:** lõpetage selle ravimi kasutamine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui teil või lapsel tekib allergiline reaktsioon (nt pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, peeninglus või nahalööve).
- **Infektsioonid/operatsioonid:** kui teil või lapsel on tekkinud uus infektsioon või on ees suurem kirurgiline operatsioon, peab arst eriti hoolikalt jälgima ravi kulgu.
- **Infektsioonid/suhkurtõbi:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel on varem esinenud korduvaid infektsioone, esineb suhkurtõbi või teised haigused, mis soodustavad infektsiooni tekke riski.
- **Infektsioonid/jälgimine:** teatage oma arstile, kui olete käinud hiljuti reisil väljaspool Euroopat. Kui teil või lapsel tekivad infektsioonisümptomid, nt palavik, külmavärinad või köha, teatage sellest kohe arstile. Teie arst võib otsustada jätkata teie või teie lapse jälgimist infektsioonide tekkimise suhtes ka pärast seda, kui te olete või teie laps on Fubelvi kasutamise lõpetanud.
- **Tuberkuloos:** kuna Fubelvi kasutanud patsientidel on esinenud tuberkuloosi, kontrollib arst enne selle ravimiga ravi alustamist teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes. See võib hõlmata põhjalikku varasemate haiguste ülesmärkimist, rindkere röntgenuuringut ja tuberkuliinianalüüsi.

Nende analüüside tulemused märgitakse patsiendikaardile. Väga tähtis on teatada oma arstile, kui teie või teie laps olete põdenud tuberkuloosi või olnud lähedases kontaktis kellegagi, kes on põdenud tuberkuloosi. Kui ravi ajal või pärast ravi tekib tuberkuloosi sümptomeid (näiteks püsiv köha, kehakaalu langus, loidus, väike palavik) või muu infektsioon, teatage sellest kohe oma arstile.

- **B-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on praegu või on varem olnud B-hepatiit. Teie arst peab tegema teil või teie lapsel enne selle ravimiga ravi alustamist B-hepatiidi nakkuse analüüsi. Ravi Fubelviga võib taasaktiveerida B-hepatiidi nendel patsientidel, kes on varem olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega. Kui see juhtub, peate te kohe lõpetama selle ravimi kasutamise.
- **C-hepatiit:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on C-hepatiit. Arstil võib osutada vajalikuks jälgida nakkuse süvenemisel teie ravi selle ravimiga.
- **Vere häired:** rääkige kohe arstile, kui teil või lapsel tekivad nähud või sümptomid nagu püsiv palavik, kurguvalu, verevalumid, veritsused või kahvatus. Need sümptomid võivad viidata potentsiaalselt eluohtlikule vere häirele, mis võib nõuda Fubelviga ravi lõpetamist.
- **Närvisüsteemi ja silma kahjustused:** teatage oma arstile, kui teil või lapsel esineb hulgiskleroos (*sclerosis multiplex*), nägemisnärvi põletik (optiline neurii) või seljaaju põletik (transversaalne müeliit). Arst otsustab, kas selle ravimi kasutamine on sellisel juhul sobiv.
- **Südame paispuudulikkus:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on esinenud südame paispuudulikkust (südamelihas ei pumpa verd nii hästi kui vaja), kuna seda ravimit tuleb sellisel juhul kasutada ettevaatlikult.
- **Vähkkasvajad:** teatage oma arstile enne selle ravimi kasutamist, kui teil on praegu või on olnud lümfoom (verevähi vorm) või muu vähivorm. Pikaajalise raske reumatoidartriidiga patsientidel võib olla lümfoomi tekkerisk keskmisest suurem. Seda ravimit kasutavatel lastel ja täiskasvanutel võib suurened lümfoomi ja muude vähivormide tekkimise risk. Mõnel lapsel ja teismeliseas patsiendil, kes on kasutanud etanertsepti või muud etanertseptiga sarnase toimega ravimit, on tekkinud vähkkasvajad, sealhulgas ebatavalised vähivormid, mis on mõnikord surmaga lõppenud. Mõnel Fubelvit kasutanud patsiendil on tekkinud nahavähk. Teatage oma arstile, kui teil või lapsel tekib väliseid nahamuutusi või uusmoodustisi nahal.
- **Tuulerõuged:** kui teie puutute või teie laps puutub kokku tuulerõugeid põhjustava inimesega, teatage sellest kohe oma arstile. Teie arst määrab teile vajadusel tuulerõugete suhtes ennetava ravi.
- **Alkoholi kuritarvitamine:** ärge kasutage seda ravimit alkoholi kuritarvitamisega seotud hepatiidi raviks. Teatage oma arstile, kui teie olete või teie hooldada olev laps on alkoholi kuritarvitanud.
- **Wegeneri granulomatoos:** seda ravimit ei ole soovitatav kasutada Wegeneri granulomatoosi raviks (harvaesinev põletikuline haigus). Teatage oma arstile, kui teil või teie hooldada oleval lapsel on Wegeneri granulomatoos.
- **Diabeediravimid:** teatage oma arstile, kui teil või teie lapsel on diabeet või kui teie kasutate või laps kasutab diabeediravimeid. Teie arst võib otsustada vähendada teil või lapsel selle ravimi kasutamise ajaks diabeediravimite annust.

Lapsed ja noorukid

- **Vaktsineerimine:** võimaluse korral peaksid lapsed saama kõik vajalikud vaktsiinid enne Fubelvi kasutamist. Selle ravimi kasutamise ajal ei tohi manustada mõningaid vaktsiine, näiteks suukaudset poliomüeliidi vaktsiini. Enne teie või lapse vaktsineerimist pidage nõu arstiga.

Fubelvit ei tohi kasutada lapsed ja noorukid, kes kaaluvad vähem kui 62,5 kg.

Fubelvit ei tohi kasutada polüartriidi või laienenud oligoartriidiga lastel vanuses alla 2 aasta või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi raviks lastel alla 12 aasta või psoriaasiga lastel vanuses alla 6 aasta.

Muud ravimid ja Fubelv

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps võtate/võtab, olete/on hiljuti võtnud või kavatsete/kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid (sealhulgas sulfasalasiini), kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Teie või teie laps **ei tohi** kasutada Fubelvit koos ravimitega, mis sisaldavad toimeainena anakinrat või abatasepti.

Rasedus ja imetamine

Fubelvit võib raseduse ajal kasutada ainult selge vajaduse korral. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui saite raseduse ajal Fubelvit, võib teie imikul olla kõrgem risk nakkuse saamiseks. Peale selle esines ühe uuringu järgi sünnidefekte rohkem, kui ema oli saanud raseduse ajal etanertsepti, võrreldes emadega, kes ei olnud seda ravimit ega teisi sarnaseid ravimeid (TNF-antagoniste) saanud, kuid kindlat tüüpi sünnidefekte ei esinenud. Teise uuringu kohaselt ei suurenenud sünnidefektide risk, kui ema oli raseduse ajal saanud etanertsepti. Teie arst aitab teil otsustada, kas ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie imikule.

Kui soovite Fubelviga ravi ajal imetada, pidage nõu oma arstiga. Enne mis tahes vaktsiini manustamist lapsele on oluline lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele teatada Fubelvi kasutamisest raseduse ja imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavalt ei mõjuta Fubelvi kasutamine autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Fubelv sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Fubelvit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on tunne, et Fubelvi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutamine täiskasvanutel

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit ja aksiaalne spondüloartriit, sh anküloseeriv spondüliit

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Arst võib määrata Fubelvi süstete teistsuguse manustamissageduse.

Naastuline psoriaas

Tavaline annus on 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Teine võimalus on kasutada 50 mg kaks korda nädalas kuni 12 nädalat ning seejärel 25 mg kaks korda nädalas või 50 mg üks kord nädalas.

Arst otsustab, kui kaua peaksite Fubelvit kasutama ja kas sõltuvalt ravivastusest on vaja

kordusravikuuri. Kui 12 nädala möödumisel ei ole Fubelv teie seisundit mõjutanud, võib arst anda korralduse ravimi kasutamise lõpetada.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Annus ja annustamissagedus lapsele või noorukile sõltuvad lapse kehakaalust ja haigusest. Arst otsustab, milline on õige annus lapsele ja määrab sobiva etanertsepti tugevuse.

Fubelvit ei tohi kasutada lapsed ja noorukid, kes kaaluvad vähem kui 62,5 kg.

Saadaval on muud, lastele sobivad etanertsepti sisaldavad ravimvormid.

Polüartriidi või laienenud oligoartriidi puhul 2-aastastele ja vanematele patsientidele või entesiidiga seotud artriidi või psoriaatilise artriidi puhul 12-aastastele ja vanematele patsientidele on tavaline annus 0,4 mg etanertsepti kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 25 mg), mis tuleb manustada kaks korda nädalas, või 0,8 mg etanertsepti kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas.

Psoriaasi puhul on tavaline annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele 0,8 mg etanertsepti kehakaalu kg kohta (maksimaalselt 50 mg), mis tuleb manustada üks kord nädalas. Kui Fubelv ei ole 12 nädala möödudes lapse seisundile mõju avaldanud, lõpetab arst teil selle ravimi kasutamise.

Manustamisviis ja -tee

Fubelv süstitakse naha alla (subkutaanne manustamine).

Üksikasjalikud juhised Fubelv süstimise kohta on esitatud lõigus 7 „Kasutusjuhend”.

Lahust ei tohi segada ühegi teise ravimiga.

Et paremini meeles pidada, tuleb päevikusse kirja panna nädalapäev(ad), millal Fubelvt tuleb kasutada.

Kui te kasutate Fubelvit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete kasutanud rohkem Fubelvit kui ette nähtud (kas süstisite ühel korral liiga palju või kasutasite ravimit liiga sageli), **teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile**. Võtke kindlasti kaasa ravimi välispakend, seda isegi juhul, kui see on tühi.

Kui te unustate Fubelvit süstida

Kui te unustasite annuse süstimise, tehke seda kohe, kui see teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmine plaanitud annus on järgmisel päeval. Sellisel juhul peate unustatud annuse vahele jätma. Seejärel jätkake ravimi süstimist tavapärastel päevadel. Kui teile ei meenu ravimit kasutada enne järgmise süsti päeva, ärge manustage kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral saamata.

Kui te lõpetate Fubelvi kasutamise

Ravimi kasutamise lõpetamisel võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allergilised reaktsioonid

Kui täheldate endal ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe Fubelvi süstimine.
Teatage kohe oma arstile või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda:

- neelamis- või hingamisraskused
- näo-, kõri-, käte või jalgade turse
- närvilisus või ärevustunne, südamepekslemine, äkki tekkiv nahapunetus ja/või kuumatunne
- raskekujuline lööve, sügelemine või nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis tihti sügelevad)

Tõsiseid allergilisi reaktsioone esineb harva. Kuid ükskõik milline ülalmainitud sümptom võib viidata allergilisele reaktsioonile selle ravimi suhtes, seega pöörduge kohe arsti poole.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate endal või lapsel ükskõik millist järgnevatest sümptomitest, võite teie või teie laps vajada erakorralist arstiabi.

- **Tõsise nakkuse** nähud nagu kõrge palavik, millega võivad kaasneda köha, hingeldus, külmavärinad, nõrkus või kuumad, punased, valulikud, hellad kohad nahal või liigestel.
- **Verehäirete** nähud, nagu verejooksud, sinakad laigud nahal või nahakahvatus.
- **Närvisüsteemi häirete** nähud nagu tuimus või pakitsus, nägemishäired, silmavalu või käte või jalgade nõrkus.
- **Südamepuudulikkuse** või **selle süvenemise** nähud nagu väsimus või hingeldus füüsilise koormuse korral, pahklude turse, täistunne kõhus ja raskustunne kaelas, õine hingeldus või köha, sinakad küüned või huuled.
- **Vähkkasvajate** nähud: kasvaja võib tekkida mis tahes kehaosas, sealhulgas nahal ja veres, võimalikud nähud sõltuvad kasvaja tüübist ja asukohast. Sümptomid võivad olla kehakaalu langus, palavik, turse (koos valuga või ilma), püsiv köha, muhkude või moodustiste olemasolu nahal.
- **Autoimmuunreaktsioonide nähud** (kui tekivad sellised antikehad, mis võivad kahjustada keha normaalseid kudesid) nagu valu, sügelus, nõrkus ja ebataoline hingamine, mõtlemine, tunnetamine või nägemine.
- Luupuse või luupusesarnase sündroomi nähud nagu kehakaalu muutused, püsiv lööve, palavik, liigese- või lihasevalu või väsimus.
- Veresoonte põletiku nähud nagu valu, palavik, punetus või kuumatunne nahal või sügelus.

Need on harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, kuid see-eest tõsised (mõned nendest võivad harvadel juhtudel lõppeda surmaga). Kui täheldate endal mõnda neist nähtudest, teatage sellest kohe oma arstile või minge lähima haigla vältimatu abi osakonda.

Allpool loetletud etanertseptiga seotud kõrvaltoimed on esinemissageduse vähenemise järjekorras.

- **Väga sage** (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)
Infektsioonid (sealhulgas nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid ja nahainfektsioonid); süstekoha reaktsioonid (sealhulgas veritsus, sinakas laik, punetus, sügelemine, valu ja turse) (esinevad kõige sagedamini ravi esimesel kuul; mõnedel patsientidel on tekkinud reaktsioon varem kasutatud süstekohal) ja peavalu.

- **Sage** (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st)
Allergilised reaktsioonid; palavik; sügelemine; normaalse koe vastu suunatud antikehade (autoantikehade) tekkimine.
- **Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
Tõsised infektsioonid (sealhulgas kopsupõletik, sügavad nahainfektsioonid, liigese infektsioonid, vereinfektsioonid ja infektsioonid mitmesugustes kohtades); südame paispuudulikkuse ägenemine; väike vere punaliblede arv, väike vere valgeliblede arv, väike neutrofiilide arv (üks vere valgeliblede tüüpe); vereliistakute arvu vähenemine; nahavähk (välja arvatud melanoom); paikne nahaturse (angioödeem); nõgestõbi (nahapinnast kõrgemad punased või kahvatud laigud, mis sageli sügelevad); silmapõletik; psoriaas (esmakordne või süvenev); veresoonte põletik, mis võib kahjustada mitmeid elundeid; tõusnud maksatestide väärtused (patsientidel, kes said lisaks r a v i metotrektsaadiga, oli selle kõrvaltoime esinemine sage), kõhukrambid ja -valu, kõhulahtisus, kehakaalu langus või vere sisaldumine väljaheites (sooleprobleemide nähud).
- **Harv** (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)
Tõsised allergilised reaktsioonid (sealhulgas raske paikne nahaturse ja vilistav hingamine); lümfoom (verevähi vorm); leukeemia (verd ja luuüdi kahjustav vähk); melanoom (nahavähi vorm); vereliistakute, vere punaliblede ja vere valgeliblede arvu üheaegne vähenemine, närvisüsteemi häired (koos tõsise lihasnõrkuse ja hulgiskleroosile või nägemisnärviga või seljaaju põletikule sarnaste nähtude ja sümptomitega); tuberkuloos; südame paispuudulikkuse esmakordne avaldumine; krambihood; luupus või luupusesarnane sündroom (sümptomid võivad hõlmata püsivat löövet, palavikku, liigesevalu ja väsimustunnet); nahalööve, mis võib viia raskekujuliste mädavillide tekkeni ja naha mahakoorumiseni; lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel); maksapõletik, mille on põhjustanud keha enda immuunsüsteem (autoimmuunne hepatiit; patsientidel, kes saavad lisaks r a v i metotrektsaadiga, esineb seda kõrvaltoimet aeg-ajalt); immuunsüsteemi häire, mis võib kahjustada kopse, nahka ja lümfisõlmi (sarkoidoos); kopsupõletik või kopsude armistumine (patsientidel, kes saavad lisaks r a v i metotrektsaadiga, esineb kopsupõletikku või kopsude armistumist aeg-ajalt); neerudes olevate väikeste filtrite kahjustus, mille tagajärjel neerutalitlus halveneb (glomerulonefriit).
- **Väga harv** (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st)
Luuüdi ei suuda toota olulisi vererakke.
- **Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Merkelirakk-kartsinoom (nahavähi vorm); Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena; põletikuga kaasnev valgete vereliblede ülemäärane aktivatsioon (makrofaagide aktivatsiooni sündroom); B-hepatiidi taasaktiveerumine (maksapõletik); dermatomüosiidiks (lihasepõletik ja nõrkus koos kaasuva nahalööbega) nimetatava seisundi halvenemine.

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel täheldatud kõrvaltoimed on samasugused kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Fubelvit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pen-süstli pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast pen-süstli võtmist külmikust **oodake ligikaudu 30 minutit, kuni Fubelv lahust pen-süstlis saavutab toatemperatuuri**. Ärge soojendage seda muul viisil. Kasutage kohe.

Fubelvt võib säilitada külmikust väljas temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C ühekordse neljanädalase perioodi vältel, pärast seda ei tohi ravimit uuesti külmikusse panna. Kui Fubelvt ei kasutata ära nelja nädala jooksul pärast külmikust väljavõtmist, tuleb see hävitada. Soovitatav on üles märkida kuupäev, millal Fubelv külmikust välja võeti, ja kuupäev, mille järel Fubelv tuleb hävitada (mitte enam kui 4 nädalat pärast külmikust eemaldamist).

Kontrollige pen-süstlis sisalduvat lahust. See peab olema selge või sillerdav, värvitu kuni kollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi. See on Fubelv korral tavaline. Lahust ei tohi kasutada, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi. Kui teile teeb muret lahuse väljanägemine, võtke ühendust oma apteekriga abi saamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Fubelv sisaldab

- Toimeaine on etanertsept. Üks pen-süstel sisaldab 50 mg etanertsepti.
- Teised koostisosad on naatriumtsitraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, glütsiin, sahharoos, naatriumkloriid ja süstevesi.

Kuidas Fubelv välja näeb ja pakendi sisu

Fubelv on saadaval pen-süstlina, mis sisaldab läbipaistvat kuni sillerdavat värvitut kuni kollast süstelahust.

Fubelv on saadaval pakendites, mis sisaldavad 4 või 12 pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Iirimaa

Tootja**Biocon Biologics Ireland Limited**

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece MONOΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland**Slovenská republika**

Biocon Biologics Finland OY
Sîmi: +345 800 4316

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Infoleht on viimati uuendatud

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

7. Kasutusjuhend

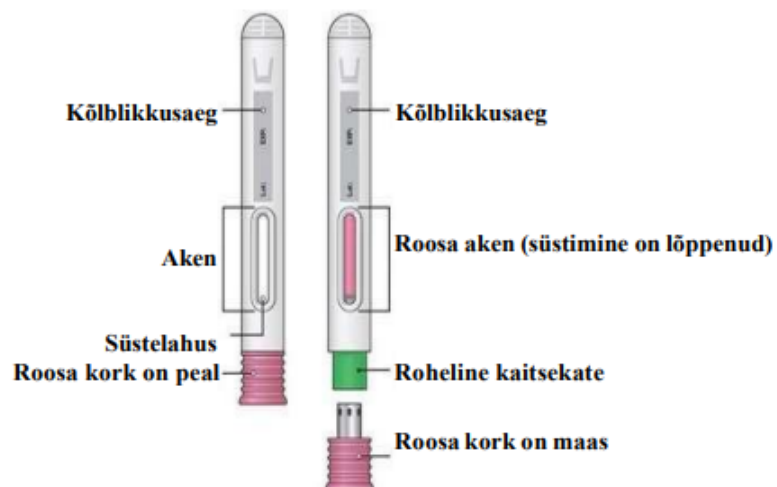
Enne Fubelv kasutamist ja iga kord, kui retsepti uuendate, lugege kasutusjuhendit. Juhised võivad sisaldada uut teavet.

- Ärge proovige ennast ise süstida, kui arst või meditsiiniõde ei ole teile näidanud, kuidas seda teha.

Pakendist puuduvad:

- alkoholis niisutatud lapp
- marlilapp ja plaaster
- teravate jäätmete konteiner

Seadme osad



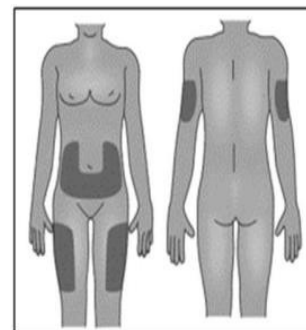
A. Süstimiseks ettevalmistumine

Leidke hästivalgustatud, puhta pinnaga, tasane tööpind ja seadke kõik vajalik käeulatusse.

1. Võtke pen-süstleid sisaldav Fubelv pakend külmikust välja ja asetage see tasasele tööpinnale. Võtke pakendist üks pen-süstel ning asetage see tööpinnale. Ärge raputage pen-süstlit. Pange ülejäänud pen-süstleid sisaldav pakend tagasi külmikusse. Ärge kunagi pange katet nõelale tagasi. Fubelv säilitamise kohta vaadake palun lõik 5. Kui teil on säilitamise kohta küsimusi, võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga edasiste juhiste saamiseks.
 - Ärge kasutage pen-süstlit pärast kõlblikkusaja lõppu.
 - Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale (osad pen-süstli sees võivad olla katki).
 - Ärge kasutage pen-süstlit, kui nõela kork on puudu või ei ole kindlalt kinnitatud.
2. Kontrollige lahust:
Vaadake ravimit läbi vaateakna.
 - Ravim peab olema selge või sillerdav, värvitu kuni kollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või peaaegu läbipaistvaid valguosakesi.
 - Lahust ei tohi kasutada, kui see on värvi muutnud, hägune või kui esineb eelpool kirjeldatust erinevaid osakesi.
3. Laske ravimil saavutada toatemperatuur.
Eemaldage üks pen-süstel külmikus säilitatud pakendist ja jätke see enne süstimist vähemalt 30 minutiks toatemperatuurile.
See on oluline, et ravimit oleks lihtsam ja mugavam süstida.
 - Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete süstimiseks valmis.
 - Ärge kasutage Fubelv soojendamiseks teisi soojusallikaid, näiteks mikrolaineahju või kuuma vett.
4. Valige süstekoht.
Pen-süstel on ette nähtud subkutaanseks süstimiseks.
See tuleb süstida reide, kõhtu või õlavarre tagakülge (vt pilti paremal).
Vahetage süstekohta igal süstimisel.

Kui süstite kõhtu, valige koht, mis on nabast vähemalt 5 cm kaugusel.

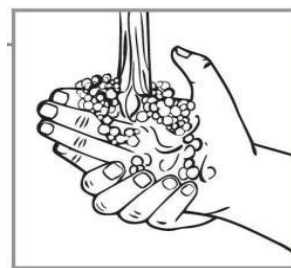
- Ärge süstige piirkondadesse, mis on punetavad, kõvad, verevalumitega või hellad.
- Ärge süstige armidesse või venitusarmidesse.
- Kui teil on psoriaas, ärge süstige ühtegi kõrgemasse, paksu, punetavasse või ketendavasse nahapiirkonda ega kahjustusse.



B. Süstimise etapid

1. samm

Peske oma käed korralikult seebi ja veega.



2. samm

Pühkige nahka süstekohal alkoholiga niisutatud lapiga.

Vt punktist „4. Süstekoha valik” juhiseid süstekoha valimiseks.

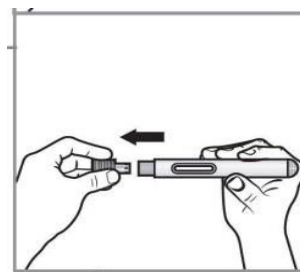
- Ärge puudutage seda piirkonda uuesti enne süstimist.



3. samm

Tõmmake nõelakate otse maha ja visake see prügikasti või teravate jäätmete konteinerisse.

- Ärge keerake ega painutage nõelakatet selle eemaldamise ajal, see võib nõela kahjustada.
- Ärge mitte kunagi pange katet nõelale tagasi.

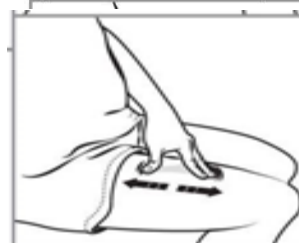


4. samm

Pinguldage õrnalt nahka puhastatud süstekohas.

Paigutage pen-süstel naha suhtes ligikaudu 90-kraadise nurga alla.

- Ärge pigistage nahka.
- Naha pinguldamine tekitab süstimiseks kindla pinna.

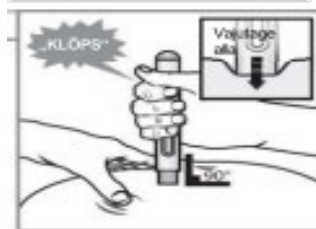


5. samm

Vajutage pen-süstel kindlalt alla süstekohale süstimise alustamiseks.

Seade teeb klõpsu, kui süstimine algab.

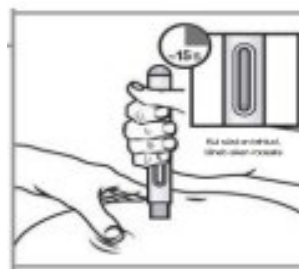
Hoidke pen-süstlit edasi kindlalt süstekohal. Seade teeb teise klõpsu.



6. samm

Pärast teist klõpsu lugege aeglaselt 15-ni veendumaks, et süstimine on lõppenud.

- Ärge vabastage survet süstekoha vastu enne, kui süstimine on lõppenud.
- Ärge liigutage pen-süstlit süstimise ajal.

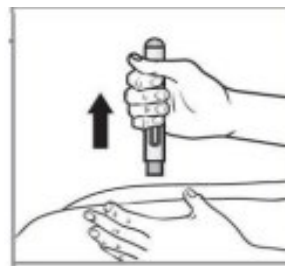


7. samm

Eemaldage tühi pen-süstel nahalt.

Nõelakate katab nõela täielikult.

Kontrollige aknas roosat kolvivarrast veendumaks, et kogu annus on manustatud.



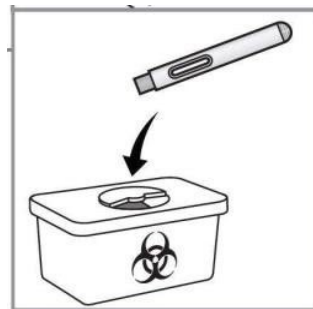
Kõrvaldamine

Visake tühi pen-süstel ja kork selleks ettenähtud teravate jäätmete konteinerisse.

Täpsemate juhiste saamiseks, kuidas täidetud teravate jäätmete konteinerist nõuetekohaselt vabaneda, pöörduge tervishoiuteenuse pakkuja poole.

Teravate jäätmete konteinerit saab osta kohalikust apteegist.

- Ärge visake teravate jäätmete konteinerit olmeprügikasti.
- Ärge suunake taastöötlusesse.
- Hoidke teravate jäätmete konteiner alati lastele kättesaamatus kohas



C. Süstekoha hooldamine

Kui süstekohas tekib veritsus, suruge süstekohale marlilapp.

- Süstekohta ei tohi hõõruda.

Vajaduse korral katke süstekoht plaastriga.

Kui teil on küsimusi või vajate lisateavet, rääkige oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.