

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fubelv 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Fubelv 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto (*etanerceptum*).

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto (*etanerceptum*).

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto (*etanerceptum*).

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Tirpalas yra skaidrus arba baltas, bespalvis arba geltonas, kurio pH $6,3 \pm 0,2$. Tirpalo osmolališkumas yra 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

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

Fubelv gali būti skiriamas monoterapijai tada, kai metotreksatas netoleruojamas arba kai toliau gydyti metotreksatu netinkama.

Fubelv taip pat skirtas suaugusiems, sergantiems sunkiu, aktyviu ir progresuojančiu reumatoidiniu artritu, kurie anksčiau metotreksato nevartojo, gydyti.

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

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

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

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

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

Psoriazinis artritas

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

Ašinis spondiloartritas

Ankilozinis spondilitas

Suaugusiųjų, sergančių sunkiu aktyviu ankiloziniu spondilitu, kuriems gydymo įprastiniais preparatais poveikis buvo nepakankamas, gydymas.

Ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

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

Plokštelinė psoriazė

Suaugusiųjų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia plokšteline psoriaze, kuriems gydymas kitais sisteminio poveikio preparatais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą arba psoraleną ir A spektro ultravioletinius spindulius (PUVA) (žr. 5.1 skyrių), buvo nesėkmingas arba kuriems šių preparatų vartoti negalima, arba pacientas jų netoleruoja, gydymas.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Fubelv tiekiamas 25 mg ir 50 mg stiprumo.

Dozavimas

Reumatoidinis artritas

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

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas ir ašinis spondiloartritas be radiografinių požymių

Rekomenduojama dozė – 25 mg etanercepto, vartojama du kartus per savaitę, arba 50 mg etanercepto, vartojama vieną kartą per savaitę.

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

Plokštelinė psoriazė

Rekomenduojama vartoti 25 mg etanercepto dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Iki 12 savaitių galima vartoti 50 mg du kartus per savaitę dozę, vėliau, jeigu būtina, – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę. Fubelv reikia vartoti iki 24 savaitių, kol pasireiškia remisija. Kai kuriems suaugusiems pacientams gali būti taikomas nenutrūkstamas gydymas ilgiau kaip 24 savaites (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems po 12 savaitių atsako į gydymą nepastebima, gydymą būtina nutraukti. Jeigu Fubelv skiriamas pakartotinai, reikia laikytis tos pačios gydymo trukmės. Vartoti 25 mg dozę du kartus per savaitę arba 50 mg dozę vieną kartą per savaitę.

Ypatingosios populiacijos

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

Fubelv tiekiamas tik po 25 mg užpildytame švirkšte, 50 mg užpildytame švirkšte ir 50 mg užpildytame švirkštiklyje.

Todėl neįmanoma skirti Fubelv vaikams ir paaugliams, kuriems reikia mažiau nei visos 25 mg arba 50 mg dozės. Vaikai ir paaugliai, kuriems reikia ne visos 25 mg arba 50 mg dozės, neturėtų vartoti Fubelv. Jeigu reikia kitokios dozės, reikia vartoti kitus etanercepto preparatus, turinčius tokį pasirinkimą.

Etanercepto dozė vaikams ir paaugliams nustatoma pagal kūno svorį. Pacientams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg, reikia tiksliai nustatyti dozę pagal mg/kg, naudojant miltelius ir tirpiklį injekciniam

tirpalui ar miltelius injekciniam tirpalui (žr. toliau pateiktas dozes konkrečioms indikacijoms). Pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, galima dozuoti preparatą naudojant užpildytą švirkštą arba užpildytą švirkštiklį, kuriuose yra fiksuota dozė.

Etanercepto saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Duomenų nėra.

Jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg), kurią reikia leisti po oda du kartus per savaitę kas 3–4 paras, arba 0,8 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 50 mg), kurią reikia vartoti vieną kartą per savaitę. Pacientų, kuriems nėra atsako po 4 mėnesių, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimą.

10 mg stiprumo flakonas gali būti tinkamesnis vartoti vaikams, sergantiems JIA ir sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

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

Etanerceptas paprastai netinka vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti.

Vaikų ir paauglių plokštelinė psoriazė (6 metų ir vyresni)

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

Jeigu Fubelv skiriamas pakartotinai, reikia laikytis pirmiau nurodytos gydymo trukmės. Reikia skirti kartą per savaitę vartoti 0,8 mg/kg dozę (iki ne daugiau kaip 50 mg vienoje dozėje).

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

Vartojimo metodas

Fubelv skirtas leisti po oda (žr. 6.6 skyrių).

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

4.3 Kontraindikacijos

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

Sepsis ar sepsio grėsmė.

Gydymo Fubelv negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyviomis infekcinėmis (tarp jų lėtinėmis ar vietinėmis) ligomis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio

preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Infekcinės ligos

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

Vartojant etanerceptą buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas, sepsį, tuberkuliozę ir oportunistines infekcijas, įskaitant invazines grybelines infekcijas, listeriozę ir legioneliozę (žr. 4.8 skyrių).

Šias infekcijas sukėlė bakterijos, mikobakterijos, grybeliai, virusai ir parazitai (įskaitant pirmuonis). Kai kuriais atvejais infekcijų, ypač grybelinių ir kitų oportunistinių infekcijų, nepavyko atpažinti, tai sąlygojo tinkamo gydymo uždelsimą ir kartais mirtį. Nustatant, ar pacientas serga infekcija, reikia atsižvelgti į paciento riziką sirgti atitinkamomis oportunistinėmis infekcijomis (pvz., dėl endeminių mikozių).

Pacientų, kuriems vartojant Fubelv vystosi nauja infekcinė liga, būklę reikia atidžiai stebėti. Fubelv vartojimą reikia nutraukti, jei pacientui prasideda sunki infekcinė liga. Etanercepto saugumas ir veiksmingumas lėtinėmis infekcinėmis ligomis sergantiems pacientams nenustatytas. Gydytojas privalo atsargiai skirti Fubelv pacientams, anksčiau sirgusiems pasikartojančiomis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, arba pacientai serga kitomis gretutinėmis ligomis, kurios gali lemti infekcinių ligų atsiradimą, pavyzdžiui, sunkios formos ar parastai kontroliuojamu cukriniu diabetu.

Tuberkuliozė

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

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

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

Visus pacientus reikia informuoti, kad, jei gydymo Fubelv metu pastebėtų tuberkuliozei būdingų požymių ir (arba) simptomų (pvz., nepraeinančią kosulį, išsekimą ir (arba) svorio kritimą, nedidelį karščiavimą), kreiptųsi į gydytojus.

Hepatito B reaktyvacija

Pranešta apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu (HBV) ir kuriems kartu buvo skiriama TNF antagonistų, įskaitant etanerceptą. Tai apima pranešimus apie hepatito B reaktyvaciją pacientams, kurių HBc antikūnų tyrimų rezultatai buvo

teigiami, bet HBsAg tyrimų rezultatai neigiami. Prieš pradėdant gydymą Fubelv, pacientus reikia iširti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kurių HBV infekcijos tyrimų rezultatai teigiami, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. Pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti HBV, Fubelv reikia skirti atsargiai. Reikia stebėti, ar šiems pacientams juos gydant ir kelias savaites nutraukus gydymą nepasireiškia aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų. Apie HBV infekuotų pacientų gydymą priešvirusiniais vaistiniais preparatais, vartojamais kartu su TNF antagonistais, duomenų nepakanka. Pacientams, kuriems išsivysto HBV infekcija, Fubelv vartojimas turi būti nutrauktas ir skirtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Hepatito C pasunkėjimas

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

Vartojimas kartu su anakinra

Etanercepto ir anakinros vartojimas, palyginti su vien etanercepto vartojimu, buvo susijęs su padidėjusia sunkių infekcinių ligų ir neutropenijos rizika. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta. Todėl kartu vartoti Fubelv ir anakinrą nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Vartojimas kartu su abataceptu

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

Alerginės reakcijos

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

Imunosupresija

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

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

Etanercepto saugumas ir veiksmingumas, esant imunosupresijai, nenustatytas.

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Solidiniai ir kraujodaros piktybiniai navikai (išskyrus odos vėžį)

Po vaistinio preparato registracijos nustatyti įvairių piktybinių ligų (įskaitant krūties ir plaučių

karcinomą bei limfomą) atvejai (žr. 4.8 skyrių).

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

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

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

Odos vėžys

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

Sujungus kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatus, etanerceptą vartojusių pacientų grupėje nustatyta daugiau NMOV atvejų nei kontrolinį preparatą vartojusioje grupėje, ypač psoriaze sergantiems pacientams.

Vakcinacija

Gydymo Fubelv metu negalima skiepyti gyvomis vakcinomis. Nėra duomenų apie antrinę infekcijos perdavimą etanerceptu gydomiems pacientams, skiepijamiems gyvomis vakcinomis. Dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių tyrimo metu 184 psoriazinio artritu sergantiems suaugusiems pacientams 4 savaitę buvo suleista polivalentinė pneumokokinė polisacharidinė vakcina. Daugumai tyrime dalyvavusių psoriazinio artritu sergančių bei etanerceptą vartojančių pacientų pasireiškė veiksmingas B-ląstelių imuninis atsakas į pneumokokinę polisacharidinę vakciną, bet apskritai titrai buvo vidutiniškai mažesni, o keliems pacientams – dvigubai didesni, palyginti su nevartojusiais etanercepto. Klinikinė šio poveikio reikšmė nežinoma.

Antikūnų susidarymas

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

Hematologinės reakcijos

Buvo pranešimų apie pacientams, vartojantiems etanerceptą, retai pasireiškusią pancitopeniją ir labai retai pasireiškusią aplazinę anemiją, kuri kartai baigėsi mirtimi. Reikia atsargiai skirti Fubelv pacientui, kuriam yra buvusi kraujo diskrazija. Pacientus ir tėvus ir (arba) globėjus reikia įspėti, kad Fubelv vartojimo laikotarpiu atsiradus požymių ar simptomų, rodančių kraujo diskraziją ar

infekciją (pvz., nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, kraujosruvos, kraujavimas ir blyškumas), būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tokius pacientus reikia skubiai ištirti, atlikti išsamų kraujo tyrimą; jei nustatoma kraujo diskrazija, Fubelv vartojimą reikia nutraukti.

Neurologiniai sutrikimai

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

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Klinikiniais kontroliuojamaisiais dvejų metų trukmės reumatoidiniu artritu sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad etanerceptas, vartojamas kartu su metotreksatu, nesukėlė jokio nenumatyto poveikio saugumui. Etanercepto derinio su metotreksatu saugumas buvo panašus, kaip nustatyta kiekvieno atskiro vaistinio preparato tyrimais. Šiuo metu vyksta ilgalaikis šio derinio saugumą vertinantis tyrimas. Ar saugu ilgą laiką vartoti etanerceptą kartu su kitais ligą modifikuojančiais vaistais nuo reumato, nenustatyta.

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

Pacientai, kuriems yra inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumas

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

Stazinis širdies nepakankamumas

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

Alkoholinis hepatitas

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

Vegenerio granulomatozė

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

Hipoglikemija pacientams, gydomiems nuo diabeto

Pacientams, vartojantiems vaistinius preparatus nuo diabeto, pradėjus vartoti etanerceptą, nustatyta hipoglikemijos atvejų; dėl to kai kuriems iš šių pacientų reikėjo sumažinti vaistinių preparatų nuo diabeto vartojimą.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

Vakcinacija

Rekomenduojama, kad prieš pradėdant gydymą etanerceptu, pacientams vaikams ir paaugliams, jeigu įmanoma, būtų atlikti visi reikiami skiepai pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas (žr. „Vakcinacija“ pirmiau).

Fubelv sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su anakinra

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

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

Vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu, vartojant abataceptą ir etanerceptą kartu, padažnėjo sunkių nepageidaujamų

reiškinių. Didesnė šio derinio klinikinė nauda nenustatyta; toks vartojimas nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su sulfasalazinu

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

Sąveikos nebuvimas

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vartoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo Fubelv metu ir tris savaites po gydymo pabaigos, kad nepastotų.

Nėštumas

Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai jokio kenksmingo etanercepto poveikio vaisiams ir atsivestiems žiurkių jaunikliams neparodė. Etanercepto poveikis nėštumo baigtims tirtas dviejų stebimųjų kohortų tyrimų metu. Buvo stebimas didesnis sunkių apsigimimų dažnis atliekant vieną stebėjimo tyrimą, kurio metu palyginti duomenys apie visus nėštumus, kurių pirmojo trimestro metu buvo ekspozicija etanerceptu, su nėštumais, kurių metu ekspozicijos etanerceptu ($n < 370$) ar kitais TNF antagonistais ($n = 164$) nebuvo (pakoreguotas šansų santykis 2,4, 95 % PI: 1,0-5,5). Sunkių apsigimimų rūšys atitiko dažniausiai bendrojoje populiacijoje nustatomus apsigimimus; ypatingo apsigimimų pobūdžio nebuvo nustatyta. Tyrimo metu nebuvo pastebėtas savaiminio persileidimo, negyvagimių, priešlaikinio gimimo ar mažųjų sklaidos trūkumų atvejų dažnio pokyčių. Kitame stebėjimo daugelyje šalių registro tyrime, kuriame lyginta nepageidaujamų nėštumo baigčių rizika per pirmąsias 90 nėštumo parų etanercepto ($n = 425$) ir nebiologinių vaistinių preparatų ($n = 3497$) vartojusioms moterims, nenustatyta padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos (patikslinta atsižvelgiant į šalį, motinos ligas, paritetą, motinos amžių ir rūkymą ankstyvuojant nėštumo laikotarpiu, pakoreguotas šansų santykis [ŠS] = 1,22; 95 % PI: 0,79-1,90; pakoreguotas ŠS = 0,96, 95 % PI: 0,58-1,60 pakoregavus pagal šalį, pirminę ligą, paritetą, pradinį amžių ir rūkymą ankstyvame nėštumo etape). Šis tyrimas taip pat neparodė padidėjusios smulkių apsigimimų, priešlaikinio gimimo, negyvagimystės, infekcijos per pirmuosius gyvenimo metus kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo etanercepto, rizikos. Nėštumo laikotarpiu Fubelv galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina.

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

Žindymas

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

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

Vaisingumas

Ikiklinikinių duomenų apie perinatalinį ir postnatalinį etanercepto toksiškumą bei etanercepto poveikį vaisingumui ir bendrai gebėjimui daugintis nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Fubelv gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

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

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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Šis nepageidaujamų reakcijų sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais suaugusių žmonių tyrimais ir pranešimais po vaistinio preparato registracijos.

Nepageidaujamos reakcijos, pateiktos pagal organų sistemų klases, suskirstytos į grupes pagal pasireiškimo dažnį (pacientų, kuriems gali pasireikšti reakcija, skaičių): labai dažni ($\geq 1/10$);

dažni ($\text{nuo } \geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni ($\text{nuo } \geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti ($\text{nuo } \geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažni $\geq 1/10$	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuota s pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekciją, bronchitą, cistitą, odos infekciją)*		Sunkios infekcijos (įskaitant plaučių uždegimą, celiulitą, bakterinį artritą, sepsį ir parazitinę infekciją)*	Tuberkuliozė, oportunistinė s infekcijos (įskaitant invazines grybelių, pirmuonių, bakterijų sukeltas infekcijas, atipines mikobakterijų sukeltas infekcijas, virusines infekcijas ir <i>Legionella</i> bakterijų sukeltas infekcijas)*		Hepatito B paūmėjimas, listeriozė
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Nemelanomi nis odos vėžys* (žr. 4.4 skyrių)	Piktybinė melanoma (žr. 4.4 skyrių), limfoma, leukemija		Merkelio ląstelių karcinoma (žr. 4.4 skyrių), Kaposisarkoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplazinė anemija*	Hematofaginė histiocitozė (makrofagų aktyvacijos sindromas)*
Imuninės sistemos sutrikimai		Alerginės reakcijos (žr., Odos ir poodinio audinio sutrikimai“), autoantikūnų susidarymas*	Vaskulitas (įskaitant vaskulitą su teigiamais antikūnais prieš neutrofilų citoplazmos antigenus)	Sunki alergija / anafilaksinės reakcijos (įskaitant angioneurozinius edemą, bronchų spazmą), sarkoidozė		Pasunkėję dermatomiozi to simptomai

Organų sistemų klasė	Labai dažni $\geq 1/10$	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuota s pagal turimus duomenis)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas			CNSdemyelinizacijos atvejai, leidžiantys įtarti išsėtinę sklerozę, ar lokali demielinizuojanti būklė, pavyzdžiui, optinio nervo neuritas ir skersinis mielitas (žr. 4.4 skyrių); periferinės demielinizacijos pasireiškimas, įskaitant Guillain-Barré sindromą, lėtinę uždegiminę demielinizuojančią polineuropatiją, demielinizuojančią polineuropatiją ir daugiažidininę motorinę neuropatiją(žr.4.4 skyrių), traukuliai		
Akių sutrikimai			Uveitas, skleritas			
Širdies sutrikimai			Stazinio kardialinio nepakankamumo pablogėjimas (žr.4.4 skyrių)	Naujai prasidėjęs stazinis kardialinis nepakankamumas (žr.4.4 skyrių)		

Organų sistemų klasė	Labai dažni $\geq 1/10$	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuota s pagal turimus duomenis)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Intersticinė plaučių liga (įskaitant pneumonitą ir plaučių fibrozę)*		
Virškinimo trakto sutrikimai			Uždegiminė žarnyno liga			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Padidėjusi kepenų fermentų koncentracija*	Autoimuninis hepatitas*		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Niežulys, išbėrimas	Angioneurozinė edema, psoriazė (įskaitant naujai prasidėjusią arba pasunkėjusią ir pustulinę, visų pirma delnų ir padų, psoriazė), dilgėlinė, į psoriazę panašus išbėrimas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens- Johnson</i>) sindromas, odos vaskulitas (įskaitant padidėjusio jautrumo vaskulitą), daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos	Toksinė epidermio nekrolizė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai				Odos raudonoji vilkligė, poūmė odos raudonoji vilkligė, į vilkligę panašus sindromas		

Organų sistemų klasė	Labai dažni $\geq 1/10$	Dažni nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažni nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$	Reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)	Labai reti $< 1/10\ 000$	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuota s pagal turimus duomenis)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Glomerulonefritas		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Reakcija injekcijos vietoje (įskaitant kraujavimą, kraujosruvas, paraudimą, niežėjimą, skausmą, patinimą)*,	Karščiavimas				

* Žr. toliau esantį skyrelį „Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Piktybinės ligos ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 4 114 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, maždaug iki 6 metų vartojusių etanerceptą, įskaitant 231 pacientą, gydytą etanercepto ir metotreksato deriniu dvejų metų trukmės aktyviai kontroliuojamojo tyrimo metu, užregistruoti šimtas dvidešimt devyni (129) nauji susirgimai įvairiomis piktybinėmis ligomis. Klinikinių tyrimų metu nustatytas dažnis ir sergamumas buvo panašus į tą, kuris galimas tiriamojoje populiacijoje. Maždaug 2-ejus metus trukusių tyrimų, kuriuose dalyvavo 240 etanerceptą vartojančių psoriazinio artritu sergančių pacientų, duomenimis, iš viso 2 pacientams prasidėjo piktybinė liga. Klinikinių tyrimų, kurie truko daugiau nei 2 metus ir kuriuose dalyvavo 351 ankilozinio spondilitu sergantis pacientas, 6 etanerceptu gydytiems pacientams nustatyta piktybinė liga. Iki 2,5 metų trukusių dvigubai koduotų ir atvirų tyrimų metu 2 711 plokšteline psoriaze sirgusių ir etanerceptą vartojusių pacientų grupėje nustatyti 30 piktybinių ligų ir 43 nemelanominio odos vėžio atvejai.

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

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

Reakcijos injekcijos vietoje

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

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

Sunkios infekcinės ligos

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

Iki 24 savaitių trukusių placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, plokšteline psoriaze sergančių pacientų infekcijų dažnis etanerceptu ir placebo gydytų pacientų grupėse nesiskyrė. Etanerceptą vartojusiems pacientams pasitaikė sunkių infekcijų – celiulitas, gastroenteritas,

pneumonija, cholecistitas, osteomielitas, gastritas, apendicitas, streptokokinis fascitas, miozitas, sepsinis šokas, divertikulitas ir abscesas. Dvigubai koduotų ir atvirųjų tyrimų metu 1 pacientui, sirgusiam psoriazinio artritu, pasireiškė sunki infekcija (plaučių uždegimas).

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

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

Autoantikūnai

Suaugusių pacientų kraujo serume daugybę kartų skirtingu metu buvo tirti autoantikūnai. Iš visų reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kuriems buvo atliktas antikūnų prieš branduolio antigenus (ANA) tyrimas, jų naujai atsirado ($\geq 1:40$) dažniau etanercepto (11 %) nei placebo (5 %) grupėse. Pacientų, kuriems naujai susidarė antikūnų prieš dvigrandę DNR, procentas taip pat buvo didesnis tiriant radioimuninės analizės (15 % pacientų, vartojusių etanerceptą, ir 4 % – placebo) ir *Crithidia luciliae* (3 % pacientų, vartojusių etanerceptą, ir nė vieno – placebo grupėje) metodais. Pacientams, gydytiems etanerceptu, antikardiolipinių antikūnų atsirado taip pat panašiai dažniau, lyginant su placebo grupe. Nežinoma, ar ilgalaikis etanercepto vartojimas turi įtakos autoimuninių ligų atsiradimui.

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

Pancitopenija ir aplazinė anemija

Poregistraciniu laikotarpiu buvo gauta pranešimų apie pancitopenijos ir aplazinės anemijos atvejus; kai kurie iš jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

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

Vartojimas kartu su anakinra

Suaugusiems pacientams, vartojantiems etanerceptą ir anakinrą kartu, sunkios infekcinės ligos pasireiškė dažniau nei pacientams, kurie vartojo vien etanerceptą, o 2 % (3 iš 139) pacientų pasireiškė neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius < 1 000/mm³). Vienam pacientui, kuriam buvoneutropenija, prasidėjo celiulitas, kuris praėjo hospitalizavus (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

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

Autoimuninis hepatitas

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

Vaikų populiacija

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems idiopatinio jaunatviniu (juveniliniu) artritu

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

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

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

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

Nepageidaujamas poveikis vaikams ir paaugliams, sergantiems plokšteline psoriaze

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Fubelv yra biologiškai panašus vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Veikimo mechanizmas

Sergant reumatoidiniu artritu ir ankiloziniu spondilitu bei odos pažeidimu esant plokštelinei psoriazei, didžiąją dalį pakitimų sukelia uždegimo molekulės, tarpusavyje susijusios ir kontroliuojamos

TNF. Manoma, kad etanercepto veikimo būdas yra konkurencinis TNF jungimosi prie ląstelės paviršiaus TNFR blokavimas ir TNF sukeltų ląstelės biologinių reakcijų slopinimas. Etanerceptas taip pat gali keisti kitų molekulių (pvz., citokinų, adhezijos molekulių ar proteinazių), kurias TNF indukuoja ar reguliuoja, biologinį aktyvumą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Suaugusieji, kuriems diagnozuotas reumatoidinis artritas

Etanercepto veiksmingumas tirtas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimu metu. Tyrime dalyvavo 234 suaugę aktyviu reumatoidiniu artritu sergantys pacientai, kurių gydymas bent vienu, tačiau ne daugiau kaip keturiais ligos eigą modifikuojančiais priešreumatiniais vaistiniais preparatais buvo neveiksmingas. Šešis mėnesius iš eilės du kartus per savaitę pacientams į poodį buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg etanercepto arba placebo. Šio kontroliuojamo tyrimo rezultatai pateikti reumatoidinio artrito pagerėjimo procentu pagal Amerikos reumatologų kolegijos (ARK) kriterijus.

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

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

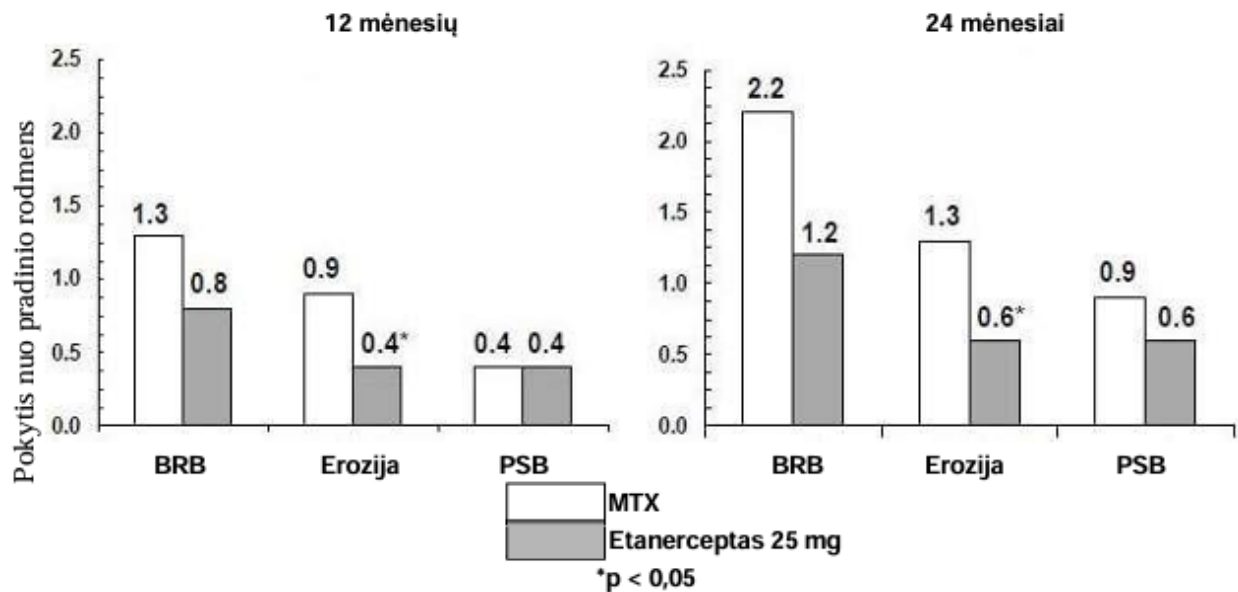
Nutraukus etanercepto vartojimą, artrito simptomai paprastai atsinaujindavo per mėnesį. Atvirojo tyrimo duomenimis, po pertraukos iki 24 mėnesių atnaujinus gydymą etanerceptu atsako stiprumas buvo toks pat, kaip ir nenutraukus jo. Atvirųjų tęstinio gydymo tyrimų duomenimis, be pertraukos vartojant etanerceptą, ilgalaikis tvirtas atsakas truko iki 10 metų.

Etanercepto ir metotreksato veiksmingumas lygintas trečiojo atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamo tyrimo, kurio pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įvertinti 632 suaugusiųjų, sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu (< 3 metus), kurie niekada nevartojo metotreksato, būklę koduotu radiografiniu tyrimu. Pacientams iki 24 mėnesių du kartus per savaitę po oda buvo leidžiama 10 mg arba 25 mg etanercepto. Pirmąsias 8 tyrimo savaites metotreksato dozė buvo didinama nuo 7,5 mg per savaitę iki didžiausios 20 mg per savaitę ir tokia dozė buvo vartojama iki 24 mėnesių. Būklės pagerėjimas, įskaitant veikimo pradžią 2 savaitių laikotarpiu vartojant 25 mg etanercepto, buvo panašus kaip ir ankstesnių tyrimų metu ir išsilaikė iki 24 mėnesių. Tyrimo pradžioje pacientų neįgalumas buvo vidutinio laipsnio, o vidutinis SVK balas – 1,4–1,5. Vartojant 25 mg etanercepto 12 mėnesių būklė ryškiai pagerėjo, maždaug 44 % pacientų SVK balas tapo normalus

(mažesnis nei 0,5). Toks pagerėjimas išsilaikė antraisiais šio tyrimo metais.

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

Progresavimo radiografinis vertinimas: mažiau nei 3 metus reumatoidiniu artritu sirgusių ir etanerceptą arba metotreksatą vartojusių pacientų palyginimas



Kito atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamojo dvigubai koduoto veiksmingumo, saugumo ir radiografinio progresavimo tyrimo metu buvo lygintas gydymas 682 suaugusių pacientų nuo 6 mėnesių iki 20 metų (mediana – 5 metai), sergančių aktyviu reumatoidiniu artritu, kuriems bent 1 ligos eigą modifikuojančio vaisto nuo reumato, išskyrus metotreksatą, poveikis buvo nepakankamas. Pacientai gydyti tik etanerceptu (25 mg du kartus per savaitę), metotreksatu (7,5–20 mg per savaitę, dozės mediana – 20 mg) arba šių vaistinių preparatų deriniu.

Etanerceptą kartu su metotreksatu vartojusių pacientų ARK 20, ARK 50, ARK 0 atsakas ir ligos aktyvumo skalės (LAS) bei SVK balų skaičius buvo daug geresnis tiek 24, tiek 52 savaitę, lyginant su atskirai kiekvieną vaistinį preparatą vartojusių grupių tiriamaisiais (rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje).

Gydymas etanerceptu kartu su metotreksatu, lyginant su etanercepto monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo kur kas pranašesnis ir po 24 mėnesių.

Klinikinio veiksmingumo rezultatai po 12 mėnesių: etanercepto, metotreksato bei etanercepto ir metotreksato derinio vartojimo palyginimas pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu nuo 6 mėn. iki 20 metų

Vertinamoji baigtis	Metotreksatas (n=228)	Etanerceptas (n=223)	Etanerceptas + metotreksatas (n=231)
Atsakas pagal ARK^a			
ARK 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % †,φ
ARK 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % †,φ
ARK 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % †,φ
LAS			
Pradinis balų skaičius ^b	5,5	5,7	5,5
52-oji savaitė ^b	3,0	3,0	2,3†,φ
Remisija	14 %	18 %	37 %†,φ
SVK			
Pradinis rodmuo	1,7	1,7	1,8
52-oji savaitė	1,1	1,0	0,8 †,φ

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

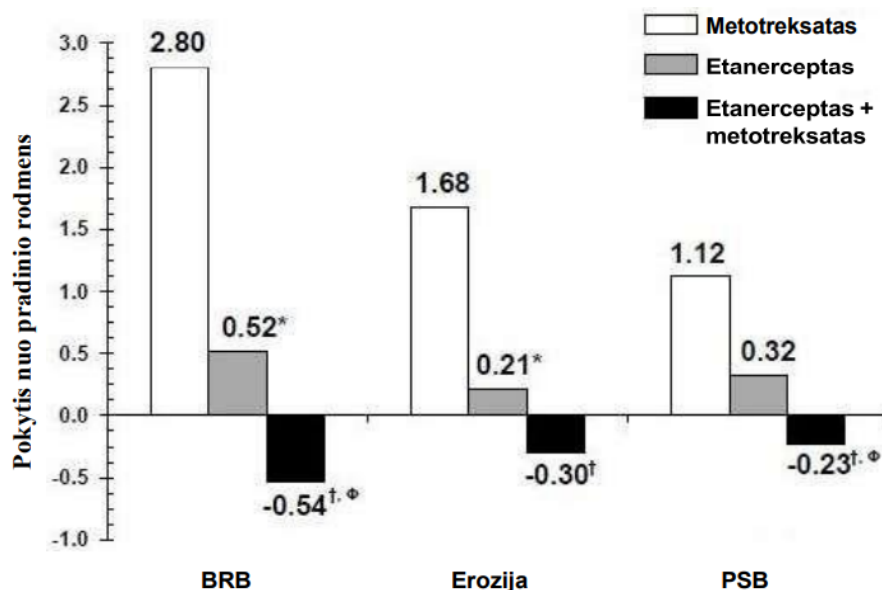
^b Ligos aktyvumo skalės (LAS) vertės yra vidurkiai.

^c Remisija nustatyta, kai LAS

Porinis p-reikšmių palyginimas: † = $p < 0,05$, palyginti etanerceptą + metotreksatą su metotreksatu, o $\phi = p < 0,05$ – etanerceptas + metotreksatas, palyginti su etanerceptu.

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

Radiografinis progresavimas: etanercepto, metotreksato bei etanercepto ir metotreksato derinio vartojimo palyginimas pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu nuo 6 mėn. iki 20 metų (12 mėnesių rezultatai)



Porinis p-reikšmių palyginimas: * = $p < 0,05$ lyginant etanerceptą su metotreksatu, † = $p < 0,05$ lyginant etanerceptą + metotreksatą su metotreksatu ir $\Phi = p < 0,05$ lyginant etanerceptą + metotreksatą su etanerceptu.

Gydymas etanerceptu kartu su metotreksatu, palyginti su etanercepto monoterapija ir metotreksato monoterapija, buvo kur kas pranašesnis ir po 24 mėnesių. Panašiai ir etanercepto monoterapija, palyginti su metotreksato monoterapija, buvo kur kas pranašesnė ir po 24 mėnesių.

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

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

Suaugę pacientai, sergantys psoriaziniu artritu

Etanercepto veiksmingumas vertintas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 205 pacientai, sergantys psoriaziniu artritu. 18–70 metų amžiaus pacientai sirgo aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 3 ištinusių sąnarių ir ≥ 3 skausmingų sąnarių), kuris pasireiškė mažiausiai viena iš minimų formų: 1) distaline interfalangine (DIF); 2) poliartikulinio artrito (nėra reumatoidinių mazgelių, yra psoriazė); 3) *arthritis mutilans*; 4) asimetrinio psoriazinio artrito; 5) panašios į spondilitą ankilozės. Pacientai taip pat sirgo plokšteline psoriaze, kuriai buvo būdingi ≥ 2 cm skersmens dydžio pažeidimo židiniai.

Pacientai prieš tai vartojo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (86 %), ligos eigą modifikuojančiuosius vaistus nuo reumato (80 %) ir kortikosteroidus (24 %). Pacientai, gydomi metotreksatu (pastoviai ≥ 2 mėnesius), galėjo ir toliau vartoti tokią pat, tačiau ne didesnę kaip 25 mg per savaitę metotreksato dozę. 25 mg etanercepto (dozė parinkta remiantis dozės nustatymo pacientam, sergantiems reumatoidiniu artritu, tyrimais) arba placebo dozės buvo leidžiamos po oda 6 mėnesius du kartus per savaitę. Pasibaigus dvigubai koduotam tyrimui, pacientai galėjo dalyvauti iki dvejų metų bendros trukmės ilgalaikiame atvirajame išplėstiname tyrime.

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

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys psoriaziniu artritu, atsakas

Psoriazinio artrito atsakas		Pacientų procentas	
		Placebas n=104	Etanerceptas ^a n=101
ARK 20	3 mėn.	15	59 ^b
	6 mėn.	13	50 ^b
ARK 50	3 mėn.	4	38 ^b
	6 mėn.	4	37 ^b
ARK 70	3 mėn.	0	11 ^b
	6 mėn.	1	9 ^c
PsARC	3 mėn.	31	72 ^b
	6 mėn.	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepto į poodį du kartus per savaitę.

^b $p < 0,001$, etanerceptą lyginant su placebo

^c $p < 0,01$, etanerceptą lyginant su placebo

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

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

Vidutinis (SP) anualizuotas pokytis nuo tyrimo pradžios bendrais ryškumo balais

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

SK = standartinė klaida

^a $p = 0,0001$

Etanercepto vartojimas dvigubai koduoto tyrimo metu pagerino fizinę funkciją, šis pagerėjimas išsilaikė vartojant ilgiau – iki 2 metų.

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

Pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, gydymo 50 mg vaistinio preparato doze vieną kartą per savaitę tyrimų nebuvo atlikta. Tokių pacientų gydymo, kai vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą

per savaitę, veiksmingumo įrodymai remiasi pacientų, sergančių ankilozinio spondilitu, tyrimų duomenimis.

Suaugę pacientai, sergantys ankilozinio spondilitu

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

Pagrindinis veiksmingumo matas (ASV 20) – tai ≥ 20 % pagerėję mažiausiai 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) srities balai (vertinta bendra pacientų būklė, nugaros skausmas, BASFI ir uždegimas), o likusios srities balai nepablogėję. ASV 50 ir 70 vertinimui, reiškiančiam atitinkamai 50 % ir 70 % pagerėjimą, buvo naudoti tie patys kriterijai.

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

Placebu kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ankilozinio spondilitu, rezultatai

Poveikis pacientams, kurie serga ankilozinio spondilitu	Pacientų procentas	
	Placebas n=139	Etanerceptas N=138
ASV 20		
2 savaitės	22	46 ^a
3 mėnesiai	27	60 ^a
6 mėnesiai	23	58 ^a
ASV 50		
2 savaitės	7	24 ^a
3 mėnesiai	13	45 ^a
6 mėnesiai	10	42 ^a
ASV 70		
2 savaitės	2	12 ^b
3 mėnesiai	7	29 ^b
6 mėnesiai	5	28 ^b

^a $p < 0,001$, etanerceptą lyginant su placebo

^b $p = 0,002$, etanerceptą lyginant su placebo

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

Kitų 2-jų mažesnių ankilozinio spondilito tyrimų metu gauti panašūs duomenys.

Ketvirto dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 356 aktyviu ankiloziniu spondilitu sergantys pacientai, metu 50 mg etanercepto (dvi 25 mg injekcijos po oda) vartojimas vieną kartą per savaitę buvo palygintas su 25 mg etanercepto vartojimu du kartus per savaitę. Saugumas ir veiksmingumas vartojant 50 mg dozę vieną kartą per savaitę ir 25 mg dozę du kartus per savaitę buvo panašūs.

Suaugę pacientai, sergantys ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių

1-asis tyrimas

Etanercepto veiksmingumas gydant pacientus, sergančius ašiniu spondiloartritu be radiografinių požymių (nr-AxSpa), tirtas atliekant 12 savačių atsitiktinių imčių dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą tyrimą. Atliekant tyrimą vertinti 215 suaugusių pacientų (modifikuota ketinamų gydyti populiacija), sergančių aktyviu nr-AxSpa (18–49 m.), atitinkančių ašinio spondiloartrito ASV kriterijus, bet neatitinkančių modifikuotų Niujorko AS kriterijų. Taip pat pacientų atsakas į bent du NVNU turėjo būti nepakankamas arba jie turėjo šių vaistinių preparatų netoleruoti. Atliekant dvigubai koduotą tyrimą, pacientams 12 savačių buvo skiriama 50 mg etanercepto per savaitę arba placebo. Pagrindinis veiksmingumo matas (ASV 40) – 40 % pagerėjęs bent 3 iš 4 ankilozinio spondilito vertinimo (ASV) sričių balas ir nepablogėjęs likusios srities balas. Po dvigubai koduoto tyrimo laikotarpio visiems pacientams atviru būdu skirta 50 mg etanercepto per savaitę ne ilgiau kaip dar 92 savaites. Uždegimas vertintas tyrimo pradžioje ir 12 bei 104 savaitę atliekant kryžmeninio klubo sąnario ir stuburo MRT.

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

Placebo kontroliuojamojo nr-AxSpa tyrimo veiksmingumo atsakas: pacientų, pasiekusių vertinamąsias baigtis, procentinė dalis

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

*Kai kurie pacientai nepateikė visų kiekvienos vertinamosios baigties duomenų.

**ASV – Tarptautinės spondiloartrito bendrijos vertinimas

*** Bato (*Bath*) ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$ ir ^c: $< 0,05$ atitinkamai tarp etanercepto ir placebo

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

Vartojant etanerceptą, nuo tyrimo pradžios iki 12 savaitės nustatytas statistškai reikšmingas daugumos su sveikata susijusių gyvenimo kokybės ir fizinių funkcinių vertinimų pagerėjimas,

įskaitant BASFI (Bato ankilozinio spondilito funkcinis indeksas), bendrąjį sveikatos būklės indeksą EuroQol 5D ir fizinio komponento indeksą SF-36.

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

2-asis tyrimas

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

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

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

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

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

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

Suaugę pacientai, sergantys plokšteline psoriaze

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

Etanercepto veiksmingumas, palyginti su kitais sisteminio gydymo būdais pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia psoriaze (kuriai kitas sisteminis gydymas buvo veiksmingas), tiesiogiai lyginant etanerceptą ir kitą sisteminio gydymo būdą, netirtas. Vietoj to gydymo etanerceptu saugumas ir veiksmingumas tirtas atliekant keturis atsitiktinių imčių dvigubai koduotus ir placebo kontroliuojamus tyrimus. Svarbiausias veiksmingumo rodmuo visų keturių tyrimų metu buvo pacientų skaičius kiekvienoje grupėje, kuriems 12-ą preparato vartojimo savaitę PPSI buvo 75 (t. y. ne mažesnis kaip 75 % pagerėjimas pagal psoriazės ploto ir sunkumo indekso rodmenį, lyginant su pradžioje buvusiu būkle).

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

Antrame tyrime stebėti 652 pacientai, sergantys lėtine plokšteline psoriaze, įtraukti pagal tuos pačius kriterijus, kaip ir pirmajame tyrime, be to, jų psoriazės ploto ir sunkumo indeksas (PPSI) atrankos metu buvo mažiausiai 10.

Etanerceptas šiems pacientams skirtas 6 mėnesius iš eilės po 25 mg kartą per savaitę, 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg du kartus per savaitę. Pirmas 12 dvigubai koduoto gydymo savaičių pacientai vartojo placebo arba vieną iš trijų pirmiau minėtų etanercepto dozių. Po 12 savaičių placebo vartoję pacientai koduotu būdu pradėti gydyti etanerceptu (25 mg du kartus per savaitę). Aktyvaus gydymo grupių pacientai tęsė pradžioje paskirto vaistinio preparato vartojimą iki 24 savaičių.

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

Ketvirtajame tyrime buvo vertinami 142 pacientai, įtraukti pagal panašius įtraukimo kriterijus kaip ir antrajame ir trečiajame tyrimuose. Šiame tyrime pacientai vartojo 50 mg etanercepto arba placebo dozę kartą per savaitę 12 savaičių, paskui atviru būdu visi pacientai dar 12 savaičių vartojo 50 mg etanercepto dozę kartą per savaitę.

Pirmajame tyrime daug didesniai etanerceptą vartojusių pacientų skaičiui (30 %) dvilyktą savaitę buvo PPSI 75, palyginus su placebo vartojusių pacientų grupe (2 %) ($p < 0.0001$). Dvidešimt ketvirtąją savaitę etanerceptą vartojusių grupėje 56 % pacientų buvo PPSI 75, palyginti su 5 % vartojusių placebo. Svarbiausi antrojo, trečiojo ir ketvirtojo tyrimų duomenys pateikti toliau.

Poveikis psoriaze sergantiems pacientams 2, 3 ir 4 tyrimuose

Atsakas (%)	2 tyrimas					3 tyrimas			4 tyrimas				
	Placeba s	Etanerceptas				Placeba s	Etanerceptas		Placeb a s	Etanerceptas			
		25 mg du kartus per savaitę		50 mg du kartus per savaitę			25 mg du kartus persavai tę	50 mg du kartus persavai tę		50 mg kartą per savaitę	50 mg kartą per savaitę		
		n=1	n=1	n=1	n=1		n=1	n=1		n=1	n=	n=	n=
		66	62	62	64		64	93		96	96	46	96
	12 sav.	12 sav.	24 sav. ^a	12 sav.	24 sav. ^a	12 sav.	12 sav.	12 sav.	12 sav	12 sav	24 sa. ^a		
PPSI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83		
PPSI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71		
SBDV ^b aiš kus arbabeveik aiškus	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64		

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

^a 2 ir 4 tyrimuose statistinis palyginimas su placebo 24 savaitę neatliktas, nes pradžioje placebo vartojusios grupės pacientai 13–24 savaitę vartojo 25 mg etanercepto du kartus per savaitę arba 50 mg etanercepto kartą per savaitę.

^b Statinis bendrasis dermatologinis vertinimas. Švari arba beveik švari oda apibrėžia kaip 0 arba 1 skalėje nuo 0 iki 5.

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

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

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

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

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

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

Antikūnai prieš etanerceptą

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

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai, kuriems diagnozuotas jaunatvinis (juvenilinis) idiopatinis artritas Etanercepto saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti atliekant dviejų dalių tyrimą, kuriame dalyvavo 69 vaikai, sergantys poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu (poliartritu, oligoartritu, sisteminė pradžia), kurio pradžia buvo įvairi. Į tyrimą buvo įtraukti 4–17 metų pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu poliartikuliarinės eigos jaunatviniu (juveniliniu) idiopatinio artritu, kuriems pasireiškė atsparumas gydymui metotreksatu arba pacientai tokio gydymo netoleravo. Pacientai vartojo pastovią vieno nesteroidinio vaistinio preparato nuo uždegimo dozę ir (arba) prednizoloną (< 0,2 mg/kg kūno svorio per parą arba ne daugiau kaip 10 mg). Pirmojoje tyrimo dalyje pacientams buvo leidžiama 0,4 mg/kg (kiekviena dozė ne didesnė kaip 25 mg) etanercepto dozė po oda du kartus per savaitę. Antrojoje tyrimo dalyje 90-ą tyrimo parą pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir toliau 4 mėnesius vartojo etanerceptą arba placebą ir buvo vertinamas ligos paūmėjimas. Atsakas, kuris buvo išmatuotas naudojant ARK Pedi 30, buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų, įskaitant aktyvių sąnarių skaičių, judesių ribotumą, bendrąjį būklės įvertinimą pagal gydytoją ir pacientą / paciento tėvus, funkcijos įvertinimą ir eritrocitų nusėdimo greitį (ENG), pagerėjimu ≥ 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu ≥ 30 %. Ligos paūmėjimas buvo apibūdinamas ne mažiau kaip trijų iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pablogėjimu ≥ 30 % ir ne daugiau kaip vieno iš šešių pagrindinių nustatytų JRA kriterijų pagerėjimu ≥ 30 % ir ne daugiau kaip dviem aktyviais sąnariais.

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

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

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

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

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

Saugumo duomenys atitiko pagrindinio tyrimo duomenis.

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

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

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

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

Vaikų ir paauglių plokštelinės psoriazės rezultatai 12 savaitę

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

Santrumpa: sPGA – statinis Gydytojo bendras įvertinimas

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

Etanerceptas, suleistas po oda, rezorbuojasi lėtai. Vaistinio preparato koncentracija po vienkartinės injekcijos pasiekia maksimalią maždaug po 48 val. Absoliutus bioprieinamumas – 76 %. Manoma, kad vaistinio preparato leidžiant du kartus per savaitę pusiausvyrinė koncentracija maždaug du kartus didesnė nei po vienkartinės dozės. Sveikiems savanoriams suleidus po oda vienkartinę 25 mg etanercepto dozę didžiausios koncentracijos kraujo serume vidurkis buvo $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, o plotas po kreive – $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Vidutinės koncentracijos gydomų RA sergančių pacientų kraujo serume esant pusiausvyrinei koncentracijai vartojant 50 mg etanercepto dozę vieną kartą per savaitę ($n = 21$), palyginti su 25 mg etanercepto doze du kartus per savaitę ($n = 16$), buvo atitinkamai $C_{\text{max}} - 2,4 \text{ mg/l}$, palyginti su $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} - 1,2 \text{ mg/l}$, palyginti su $1,4 \text{ mg/l}$, ir dalinis AUC – $297 \text{ mg} \times \text{val./l}$, palyginti su $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$. Atviruoju būdu atliktas vienkartinės dozės dviejų gydymo būdų kryžminis tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, parodė, kad suleista vienkartinė 50 mg/ml etanercepto dozės injekcija yra bioekvivalentiška dviem vienu metu suleistoms 25 mg/ml dozių injekcijoms.

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

Pasiskirstymas

Etanercepto koncentracijos kitimą laike galima aprašyti dviejų eksponenčių kreive. Etanercepto

centrinis pasiskirstymo tūris yra 7,6 l, o pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai – 10,4 l.

Eliminacija

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

Aiškių farmakokinetikos skirtumų tarp vyrų ir moterų nenustatyta.

Tiesinis pobūdis

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

Ypatingosios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Senyvi pacientai

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

Vaikų populiacija

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

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

Vaikai ir paaugliai, sergantys plokšteline psoriaze

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinių etanercepto tyrimų metu nenustatytas toksinis dozę ribojantis poveikis ar toksiškumas veikiamam organui. Remiantis daugelio *in vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, manoma, kad etanerceptas nėra genotoksiškas. Kancerogeniškumo ir įprastinių įtakos vaisingumui bei postnatalinio toksiškumo įvertinimo tyrimų su etanerceptu neatlikta dėl graužikų organizme susidarančių neutralizuojančių antikūnų.

Pelėms ir žiurkėms suleidus vienkartinę 2 000 mg/kg dozę po oda ar vienkartinę 1 000 mg/kg dozę į veną, etanerceptas nesukelia didelio toksiškumo ar gyvūnų gaišimo. *Cynomolgus* beždžionėms 4 ar 26 savaites iš eilės du kartus per savaitę leidžiamas po oda 15 mg/kg etanerceptas nesukėlė toksinio dozę ribojančio poveikio ar toksinio poveikio organui taikiniui. Suleidus tokią dozę, AUC apibrėžiančios vaistinio preparato koncentracijos kraujo serume buvo daugiau kaip 27 kartus didesnės už tas, kurios nustatytos žmonėms, vartojantiems rekomenduojamą 25 mg dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas
Natrio divandenilio fosfatas dihidratas
Glicinas
Sacharozė
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytus švirkštus ar švirkštiklius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Fubelv galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną laikotarpį iki keturių savaičių, po kurio jo šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per keturias savaites nuo išėmimo iš šaldytuvo Fubelv nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti.

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

Fubelv 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Švirkštas pagamintas iš skaidraus stiklo (I tipo) su nerūdijančiojo plieno 27 dydžio adata, kietu adatos dangteliu ir FluroTec padengtu brombutilo gumos kamščiu, švirkšte yra 0,5 ml tirpalo.

Fubelv tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštai, pakuotėse, kuriose yra 12 užpildytų švirkštų, sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 8 užpildyti švirkštai (2 pakuotės, kuriose yra 4 užpildyti švirkštai) ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 24 užpildyti švirkštai (2 pakuotės, kuriose yra 12 užpildytų švirkštų).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Švirkštas pagamintas iš skaidraus stiklo (I tipo) su nerūdijančiojo plieno 27 dydžio adata, kietu adatos dangteliu ir FluroTec padengtu brombutilo gumos kamščiu, švirkšte yra 1 ml tirpalo.

Fubelv tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštai, ir pakuotėse, kuriose yra 12 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Užpildytame švirkštiklyje yra užpildytas Fubelv švirkštas. Švirkštiklio viduje esantis švirkštas pagamintas iš skaidraus stiklo (I tipo) su nerūdijančiojo plieno 27 dydžio adata, kietu adatos dangteliu ir FluroTec padengtu brombutilo gumos kamščiu; švirkšte yra 1 ml tirpalo.

Fubelv tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 užpildyti švirkštikliai, ir pakuotėse, kuriose yra 12 užpildytų švirkštiklių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte ir 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Prieš injekciją iš šaldytuvo išimtą vienkartinį užpildytą Fubelv švirkštą reikia palaikyti (maždaug 30 min.), kad sušiltų iki kambario temperatūros. Jokiais kitais būdais tirpalo šildyti negalima. Po to rekomenduojama tuoj pat suleisti. Užpildytam švirkštui šylant iki kambario temperatūros, adatos dangtelio nuimti negalima.

Tirpalas turi būti skaidrus arba balkšvas, bespalvis arba geltonas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Prieš injekciją iš šaldytuvo išimtą vienkartinį užpildytą Fubelv švirkštiklį reikia palaikyti (maždaug 30 min.), kad sušiltų iki kambario temperatūros. Užpildytam švirkštikliui šylant iki kambario temperatūros, adatos dangtelio nuimti negalima. Pro tam skirtą langelį apžiūrėkite tirpalą, jis turi būti skaidrus arba balkšvas, bespalvis arba geltonas, jame gali būti šiek tiek mažų permatomų arba baltų baltymo dalelių.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ
SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjŲ) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, išsilyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant etanercepto tiekimą į kiekvieną šalį narę, registruotojas turi suderinti mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant informacijos pateikimo ir platinimo būdą, bei kitus programos aspektus su kompetentinga tos šalies narės institucija.

Edukacinė programa skirta sumažinti sunkių infekcijų riziką.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama etanerceptu, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikimasi, skirs etanerceptą, turėtų prieigą prie šios edukacinės medžiagos arba jiems būtų suteikta ši medžiaga:

Paciento kortelė

- Gydymas etanerceptu gali padidinti infekcijos riziką
- Šios saugumo problemos požymiai ar simptomai ir kada kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą
- Etanerceptą skiriančio gydytojo kontaktiniai duomenys

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**25 MG UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ DĖŽUTĖ - 4 ir 12 švirkštų pakuotės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Fubelv 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, sacharozė, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštai

12 užpildytų švirkštų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Apie kitas laikymo sąlygas informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2023/001 4 užpildyti švirkštai
EU/1/26/2023/002 12 užpildytų švirkštų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Fubelv 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

25 MG UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ DĖŽUTĖ (be mėlynojo rėmelio) sudėtinės pakuotės dalis- 12 arba 4 užpildyti švirkštai

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fubelv 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, sacharozė, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

12 užpildytų švirkštų

4 užpildyti švirkštai

Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai pardavinėti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Apie kitas laikymo sąlygas informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakuotės po 12 užpildytų švirkštų)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakuotės po 4 užpildytus švirkštus)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Fubelv 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

25 MG UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ DĖŽUTĖ (su mėlynuoju rėmeliu) sudėtinė pakuotė-
24 (2x12 užpildytų švirkštų) arba 8 (2x4 užpildyti švirkštai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Fubelv 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, sacharozė, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Sudėtinė pakuotė: 24 (2 pakuotės, kuriose yra po 12 užpildytų švirkštų)
Sudėtinė pakuotė: 8 (2 pakuotės, kuriose yra po 4 užpildytus švirkštus)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Apie kitas laikymo sąlygas informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakuotės po 12 užpildytų švirkštų)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakuotės po 4 užpildytus švirkštus)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

Fubelv 25 mg

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
ETIKETĖ (25 MG UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Fubelv 25 mg injekcija
etanerceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**50 MG UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
etanerceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, sacharozė, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštai

12 užpildytų švirkštų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Apie kitas laikymo sąlygas informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2023/004 4 užpildyti švirkštai
EU/1/26/2023/005 12 užpildytų švirkštų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

Fubelv 50 mg

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (50 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Fubelv 50 mg injekcija
etanerceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**50 mg UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
etanerceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio citratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, sacharozė, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

4 užpildyti švirkštikliai

12 užpildytų švirkštiklių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Apie kitas laikymo sąlygas informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

Užpildytus švirkštikius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2023/006 4 užpildyti švirkštikliai

EU/1/26/2023/007 12 užpildytų švirkštiklių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Fubelv 50 mg

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (50 mg UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Fubelv 50 mg injekcija
etanerceptum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Fubelv 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

etanerceptas (*etanerceptum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos Paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Fubelv ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Fubelv ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Fubelv
3. Kaip vartoti Fubelv
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Fubelv
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Fubelv ir kam jis vartojamas

Fubelv sudėtyje yra veikliosios medžiagos etanercepto.

Fubelv yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Šis vaistas slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiesiems (vyresniems kaip 18 metų) Fubelv galima vartoti:

- vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui** (ilgalaikė autoimuninė liga, kuri pirmiausia pažeidžia sąnarius);
- **psoriaziniam artritui** (tam tikro tipo uždegiminis artritas, kuris gali pažeisti bet kurį kūno sąnarį);
- sunkiam **ašiniam spondiloartritui** (tam tikro tipo lėtinis uždegiminis artritas, apimantis stuburo ir (arba) kryžmeninius klubų sąnarius), įskaitant **ankilozinį spondilitą** (tam tikro tipo artritas, apimantis stuburą);
- vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** (pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėliai) gydyti.

Kiekvienu atveju vartojamas Fubelv tada, kai kiti plačiai vartojami preparatai buvo nepakankamai veiksmingi arba Jums netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti šis vaistas paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien juo. Tiek gydant vien Fubelv, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeltas sąnarių pažeidimas ir pagerėti gebėjimas užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Psoriazinio artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams šis vaistas gali pagerinti gebėjimą užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Pacientams su keliais **dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais** (pvz., rankų, riešų ir pėdų) šis vaistas gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Fubelv taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau;
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko;
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Fubelv

Fubelv vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra **alergija etanerceptui** arba bet kuriai **pagalbinei Fubelv medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Fubelv daugiau neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jei Jums ar vaikui prasidėjo **sunki kraujo infekcija**, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra **kokia nors infekcija**. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Fubelv.

- **Alerginės reakcijos:** jeigu vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, šio vaisto vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jeigu Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija arba bus atliekama kokia nors didelės apimties operacija, gydytojas galbūt norės stebėti gydymo šiuo vaistu eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojo infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos ar stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami pasakykite gydytojui. Nustojus vartoti Fubelv, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Fubelv vartojusiems pacientams pasireiškusios

tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdant gydymą šiuo vaistu Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į Paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.

- **Hepatitis B:** jeigu Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš pradėdant Jūsų ar vaiko gydymą šiuo vaistu, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Fubelv pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitis B. Jei taip atsitiks, nutraukite šio vaisto vartojimą.
- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą šiuo vaistu, jei infekcija pasunkės.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių požymių ar simptomų, pavyzdžiui, nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokie simptomai gali rodyti gyvybei potencialiai pavojingus kraujo sutrikimus, dėl kurių gali tekti nutraukti Fubelv vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas šiuo vaistu tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums ar vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas (kai širdies raumuo nevarinėja kraujo taip gerai, kaip turėtų), apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju šį vaistą reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite apie tai gydytojui. Sunkių reumatoidinių artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus. Šį vaistą vartojantiems vaikams ir suaugusiesiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems etanerceptą arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip etanerceptas, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigdavosi mirtimi. Kai kuriems etanerceptą vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydymiesi šiuo vaistu galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar reikalingas apsauginis gydymas nuo vėjaraupių.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** šio vaisto negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** šio vaisto nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar šio vaisto vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas:** jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Fubelv, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomieliito vakcinos, gydantis šiuo vaistu vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepydami vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Fubelv negalima vartoti vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 62,5 kg.

Fubelv negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartritu, arba išplitusiu oligoartritu, taip pat jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriaziniu artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Fubelv

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant sulfasalaziną), netgi tų, kurie nebuvo gydytojo paskirti, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jums arba vaikui **negalima** vartoti Fubelv kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Fubelv galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Fubelv, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios šio ar panašių vaistų (TNF antagonistų) nevartojo, tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nustatyta nebuvo. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo etanercepto. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Fubelv metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Fubelv.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Fubelv gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Fubelv sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Fubelv

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Fubelv veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojimas suaugusiesiems

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą
Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Tačiau gydytojas gali nurodyti Fubelv leisti kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaitių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Fubelv ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaitių vartojant Fubelv Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo etanercepto dozę.

Fubelv negalima vartoti vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg.

Tinkamomis vaikams dozėmis tiekiami kiti vaistai, kurių sudėtyje yra etanercepto. Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg etanercepto vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg etanercepto vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė etanercepto dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaitių Fubelv neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti šį vaistą vartoti.

Vartojimo metodas ir būdas

Fubelv leidžiamas po oda (leisti po oda).

Išsamią instrukciją, kaip suleisti Fubelv tirpalą, žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Tirpalo negalima maišyti su jokiais kitais vaistais.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Fubelv reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Fubelv dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę Fubelv dozę, negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę ar vartojote vaistą per dažnai), **nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką**. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Fubelv

Jei įprastu laiku pamiršote pavartoti dozę, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena – tada praleiskite tą dozę. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Jeigu vaisto pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Fubelv

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Fubelv toliau vartoti negalima. **Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.**

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Sunkių alerginių reakcijų būna retai. Bet kuris pirmiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją į šį vaistą, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šaltkrėčiu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu.
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas.
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti rankų ar kojų silpnumas.
- **Širdies nepakankamumo** arba **širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis.
- **Vėžio požymiai:** vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir atsiradimo vietos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai.
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mąstymas, jutimai arba regėjimas.
- Į sisteminę raudonąją vilklįę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis).
- **Kraujagyslių uždegimo** požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šilumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kai kuris retai gali būti

mirtinas). Jeigu atsiranda bet kuris iš minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo etanercepto šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), injekcijos vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, niežulys, antikūnai prieš normalius audinius (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškos, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai), pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio mažėjimas ar kraujas išmatose (žarnyno sutrikimo požymis).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokštimą), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslelėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedžnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedžnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su

uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos išbėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Fubelv

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir užpildyto švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

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

Užpildytus švirkštus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Fubelv galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną laikotarpį iki keturių savaičių, po kurio jo šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per keturias savaites išėmus iš šaldytuvo Fubelv nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Fubelv reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo dienos).

Patikrinkite švirkšte esantį tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus arba baltšvas, bespalvis ar geltonas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Fubelv sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 25 mg arba 50 mg etanercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, sacharozė, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Fubelv išvaizda ir kiekis pakuotėje

Fubelv tiekiamas kaip užpildytas švirkštas, kuriame yra skaidrus arba balkšvas, bespalvis arba geltonas injekcinis tirpalas.

Fubelv 25 mg tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 arba 12 užpildytų švirkštų, sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 2 pakuotės po 4 užpildytus švirkštus ir sudėtinėje pakuotėje, kurioje yra 2 pakuotės po 12 užpildytų švirkštų.

Fubelv 50 mg tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 arba 12 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH

I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

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 10900

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
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcija

Šiame skyriuje yra tokie poskyriai:

Įvadas

- 1 etapas. Pasirengimas vaisto suleidimui
- 2 etapas. Vietos, į kurią bus leidžiamas vaistas, parinkimas
- 3 etapas. Fubelv tirpalo suleidimas
- 4 etapas. Atliekų naikinimas

Toliau esančioje instrukcijoje paaiškinama, kaip ruošti ir leisti Fubelv. Prieš vartodami Fubelv ir

kiekvieną kartą gaudami vaistinį preparatą pagal receptą, perskaitykite vartojimo instrukciją, nes joje gali būti pateikiama nauja informacija.

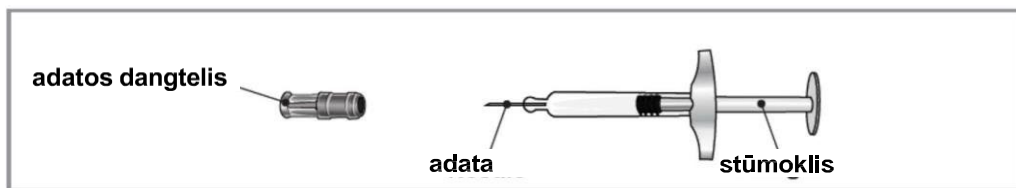
- Nebandykite susileisti patys, nebent gydytojas arba slaugytoja parodė, kaip atlikti injekciją.

Prieš naudojant, tirpalo negalima maišyti su kitais vaistais.

Pakuotėje nėra:

- alkoholiu suvilgyto tampono
- tvarsčio tampono ir pleistro
- aštrių atliekų šalinimo talpyklės

Prietaiso dalys



1 etapas. Pasirengimas leisti vaistą

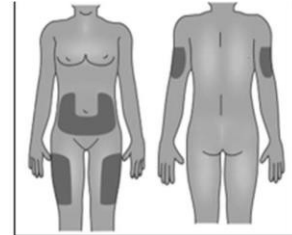
Viską, ko Jums reikia, pasidėkite ant patogaus, švaraus, lygaus paviršiaus.

1. Išimkite iš šaldytuvo užpildytų švirkštų dėžutę ir padėkite ant pasirinkto lygaus paviršiaus. Išimkite iš dėžutės vieną švirkštą ir padėkite jį ant darbu pasirinkto paviršiaus. Užpildyto Fubelv švirkšto nekratykite. Dėžutę su likusiais užpildytais švirkštais įdėkite atgal į šaldytuvą. Kaip Fubelv laikyti, nurodyta 5 šio lapelio skyriuje. Jeigu dėl laikymo kyla neaiškumų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką, kad paaiškintų.
2. Apžiūrėkite tirpalą:
 - Pažiūrėkite į užpildytame švirkšte esantį vaistą.
 - Vaistas turi būti skaidrus arba balkšvas, bespalvis ar geltonas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių.
 - Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau.
3. Palaukite, kol vaistas sušils iki kambario temperatūros:
Išimkite vieną užpildytą švirkštą iš šaldytuve laikomos dėžutės ir palikite jį kambario temperatūroje 15–30 minučių prieš injekciją.
Tai svarbu, kad vaistą būtų lengviau ir patogiau leisti.
 - Nenuimkite adatos dangtelio tol, kol nebūsime pasiruošę leisti.
 - Norėdami sušildyti injekcinį tirpalą nenaudokite šilumos šaltinių, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelės arba karšto vandens.
4. Pasiimkite papildomas priemones, kurios bus reikalingos injekcijai atlikti. Tai yra alkoholiu suvilgytą tamponą ir vatos arba marlės tamponą.
5. Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

2 etapas. Vietos, į kurią bus leidžiamas vaistas, parinkimas

1. Trys rekomenduojamos injekcijos vietos: 1) priekinė vidurinė šlaunies dalis; 2) pilvas; 3) išorinė žasto dalis (žr. 1 paveikslą). Jei leidžiate į pilvą, pasirinkite vietą mažiausiai 5 cm atstumu nuo bambos. Jei leidžiatės patys, nesileiskite į išorinę žasto dalį.
2. Kiekvieną kartą vaistą leiskite vis kitoje vietoje. Nauja injekcijos vieta turi būti ne arčiau kaip už 3 cm nuo senosios. Negalima leisti vaisto į tą vietą, kuri yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi ar suketėjusi. Venkite tų odos vietų, kuriose yra randų ar strijų (gali būti naudinga pasižymėti ankstesnių injekcijų vietas).
3. Jeigu sergate psoriaze, neleiskite į pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėlius arba pažeistas vietas (psoriazinius odos pažeidimus).

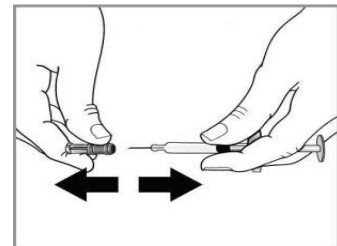
1 paveikslas



3 etapas. Tirpalo suleidimas

1. Alkoholiu suvilgytu tamponu sukamaisiais judesiais nuvalykite odą injekcijos vietoje. Šią vietą liesti prieš leidžiant vaistą **DRAUDŽIAMA**.
2. Paimkite nuo lygaus paviršiaus užpildytą švirkštą. Nuimkite adatos dangtelį smarkiai tiesiai traukdami jį nuo švirkšto (žr. 2 paveikslą). **Nesukite ir nelenkite adatos dangtelio jį nuimdami, nes taip galite sugadinti adatą.**

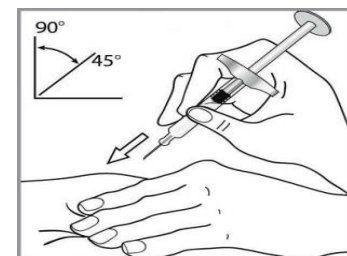
2 paveikslas



Dangtelį nuėmus, ant adatos galo gali būti lašas skysčio. Tai normalu. Adatos nelieskite ir nelieskite ja jokio paviršiaus. Nelieskite ir netraukite švirkšto stūmoklio, nes tai gali sukelti skysčio pratekėjimą.

3. Nuvalytai vietai nudžiūvus, viena ranka švelniai suimkite odą į raukšlę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką.
4. Trumpu staigiu judesiu 45–90 laipsnių kampu įbeskite visą adatą po oda (žr. 3 paveikslą). Įgiję patirties, rasite sau patogiausią kampą. Nestumkite adatos į odą pernelyg lėtai ar pernelyg smarkiai.

3 paveikslas



5. Kai visa adata bus įdurta į odą, laikomą odą atleiskite. Laisva ranka laikykite švirkštą prie jo pagrindo, kad nejudėtų. Tada stumdami stūmoklį lėtai ir tolygiai suleiskite visą tirpalą (žr. 4 paveikslą).

4 paveikslas

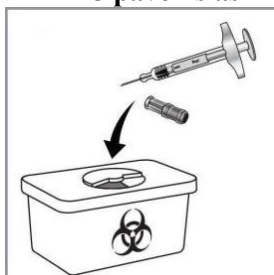


6. Iš švirkšto suleidę visą vaistą, atsargiai ištraukite adatą iš odos tuo pačiu kampu, kuriuo buvo įdurta. Injekcijos vieta gali šiek tiek kraujuoti. Dūrio vietą 10 sekundžių galite prispausti vatos ar marlės tamponu. Netrinkite injekcijos vietos. Prireikus injekcijos vietą galite užklijuoti pleistru

4 etapas. Atliekų naikinimas

Užpildytas švirkštas skirtas naudoti tik vieną kartą. Švirkštą ir adatą naudoti dar kartą **DRAUDŽIAMA**. Ant adatos vėl uždėti apsauginį dangtelį draudžiama. Švirkštą ir adatą išmeskite taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytoja ar vaistininkas (žr. 5 paveikslą).

5 paveikslas



Jeigu kyla klausimų ar reikia daugiau informacijos, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Fubelv 50 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje etanerceptas (*etanerceptum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jūsų gydytojas taip pat Jums duos Paciento kortelę su svarbia saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš gydymą Fubelv ir gydymo metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas Jums arba Jūsų slaugomam vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų arba Jūsų slaugomo vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Fubelv ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Fubelv
3. Kaip vartoti Fubelv
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Fubelv
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Fubelv ir kam jis vartojamas

Fubelv sudėtyje yra veikliosios medžiagos etanercepto.

Fubelv yra vaistas, gaminamas iš dviejų žmogaus baltymų. Organizme jis slopina kitų baltymų, kurie sukelia uždegimą, aktyvumą. Šis vaistas slopina su kai kuriomis ligomis susijusį uždegimą.

Suaugusiesiems (vyresniems kaip 18 metų) Fubelv galima vartoti:

- vidutinio sunkumo arba sunkiam **reumatoidiniam artritui** (ilgalaikė autoimuninė liga, kuri pirmiausia pažeidžia sąnarius);
- **psoriaziniam artritui** (tam tikro tipo uždegiminis artritas, kuris gali pažeisti bet kurį kūno sąnarį);
- sunkiam **ašiniam spondiloartritui** (tam tikro tipo lėtinis uždegiminis artritas, apimantis stuburo ir (arba) kryžmeninius klubų sąnarius), įskaitant **ankilozinį spondilitą** (tam tikro tipo artritas, apimantis stuburą);
- vidutinio sunkumo arba sunkiai **psoriazei** (pakeltos, sustorėjusios, raudonos ar pleiskanotos odos lopinėliai) gydyti.

Kiekvienu atveju vartojamas Fubelv tada, kaip kiti plačiai vartojami preparatai buvo nepakankamai veiksmingi arba Jums netinka.

Reumatoidiniam artritui gydyti šis vaistas paprastai vartojamas kartu su metotreksatu, tačiau

tuo atveju, jeigu metotreksatas netinka, galima gydyti vien juo. Tiek gydant vien Fubelv, tiek juo kartu su metotreksatu, gali lėčiau progresuoti reumatoidinio artrito sukeliamas sąnarių pažeidimas ir pagerėti gebėjimas užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Psoriazinio artritu su keliais sąnarių pažeidimais sergantiems pacientams šis vaistas gali pagerinti gebėjimą užsiimti įprasta kasdiene veikla.

Pacientams su keliais **dėl simetrinio artrito skaudančiais ar ištinusiais sąnariais** (pvz., rankų, riešų ir pėdų) šis vaistas gali sulėtinti ligos sukeltą struktūrinį šių sąnarių pažeidimą.

Fubelv taip pat skiriamas šioms vaikų ir paauglių ligoms gydyti:

- Šių rūšių jaunatviniam (juveniliniam) idiopatiniam artritui gydyti, jeigu gydymas metotreksatu buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko:
 - poliartritas (reumatoidinis faktorius teigiamas arba neigiamas) ir išplitęs oligoartritas pacientams nuo 2 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau;
 - psoriazinis artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau;
- su entezitu susijęs artritas pacientams nuo 12 metų, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, jeigu gydymas kitais plačiai vartojamais vaistais buvo nepakankamai veiksmingas arba netiko;
- sunki psoriazė 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems 62,5 kg arba daugiau, kurių organizmo reakcija į gydymą fototerapija arba kitais sisteminio poveikio preparatais buvo nepakankama (arba jie jo negalėjo vartoti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Fubelv

Fubelv vartoti draudžiama

- jeigu Jums ar Jūsų slaugomam vaikui yra **alergija etanerceptui** arba bet kuriai **pagalbinei Fubelv medžiagai** (jos išvardytos 6 skyriuje). Jei vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, Fubelv daugiau neleiskite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- jei Jums ar vaikui prasidėjo **sunki kraujo infekcija**, vadinama sepsiu, arba yra jos rizika. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
- jeigu Jums ar vaikui yra **kokia nors infekcija**. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Fubelv.

- **Alerginės reakcijos:** jeigu vartojant šį vaistą Jums arba vaikui atsiranda alerginių reakcijų, pavyzdžiui, dusulys, švokštimas, svaigimas ar išbėrimas, šio vaisto vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Infekcija ar operacija:** jeigu Jums ar vaikui atsiranda nauja infekcija arba bus atliekama kokia nors didelės apimties operacija, gydytojas galbūt norės stebėti gydymo šiuo vaistu eigą.
- **Infekcija ar diabetas:** jeigu Jums ar vaikui praeityje kartojo infekcija, yra cukrinis diabetas ar kita būklė, didinanti infekcijos riziką, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Infekcijos ar stebėjimas:** jeigu neseniai buvote išvykę už Europos ribų, pasakykite gydytojui. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė infekcijos simptomų, pvz., karščiavimas, drebulys ar kosulys, nedelsdami pasakykite gydytojui. Nustojus vartoti Fubelv, Jūsų gydytojas gali nuspręsti toliau stebėti, ar Jums arba vaikui neatsiras infekcijų.
- **Tuberkuliozė:** kadangi pranešta apie Fubelv vartojusiems pacientams pasireiškusios

tuberkuliozės atvejus, prieš pradėdant gydymą šiuo vaistu Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra tuberkuliozės požymių ir simptomų. Šis patikrinimas gali apimti išsamią ligos istoriją, krūtinės ląstos rentgeno tyrimą ir tuberkulino tyrimą. Atliktus tyrimus reikia įrašyti į Paciento kortelę. Labai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jei Jūs ar vaikas esate sirgę tuberkulioze arba glaudžiai kontaktavote su tuberkulioze sirgusiu asmeniu. Jeigu gydymo metu arba po gydymo pasireiškė tuberkuliozės simptomai (pvz., nepraeinantis kosulys, svorio kritimas, vangumas, nedidelis karščiavimas) arba kitos infekcijos simptomai, nedelsdami pasakykite gydytojui.

- **Hepatitis B:** jeigu Jūs arba vaikas sergate arba esate sirgę hepatitu B, apie tai pasakykite gydytojui. Prieš pradėdant Jūsų ar vaiko gydymą šiuo vaistu, gydytojas turi patikrinti, ar nėra hepatito B infekcijos. Gydant Fubelv pacientams, kurie anksčiau buvo infekuoti hepatito B virusu, gali pakartotinai suaktyvėti hepatitis B. Jei taip atsitiks, nutraukite šio vaisto vartojimą.
- **Hepatitis C:** jeigu Jūs ar vaikas sergate hepatitu C, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti stebėti gydymą šiuo vaistu, jei infekcija pasunkės.
- **Kraujo sutrikimai:** reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jei vartojant šį vaistą Jums ar vaikui atsiranda tokių požymių ar simptomų, pavyzdžiui, nuolatinis karščiavimas, ryklės skausmas, mėlynės, kraujavimas ar blyškumas. Tokie simptomai gali rodyti gyvybei potencialiai pavojingus kraujo sutrikimus, dėl kurių gali tekti nutraukti Fubelv vartojimą.
- **Nervų sistemos ir akių sutrikimai:** jeigu sergate arba vaikas serga išsėtine skleroze, akių nervų uždegimu (optiniu neuritu) ar skersiniu mielitu (nugaros smegenų uždegimu), apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar gydymas šiuo vaistu tinka.
- **Stazinis širdies nepakankamumas:** jeigu Jums ar vaikui yra buvęs stazinis širdies nepakankamumas (kai širdies raumuo nevarinėja kraujo taip gerai, kaip turėtų), apie tai pasakykite gydytojui, nes tokiu atveju šį vaistą reikia vartoti atsargiai.
- **Vėžys:** jeigu sergate arba kada nors sirgote limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžiu) arba kitos rūšies vėžiu, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite apie tai gydytojui. Sunkių reumatoidinių artritu sergantiems pacientams, kurių liga trunka ilgą laiką, gali būti didesnis už vidutinį limfomos atsiradimo pavojus. Šį vaistą vartojantiems vaikams ir suaugusiems gali būti padidėjęs limfomos arba kitos rūšies vėžio atsiradimo pavojus. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems etanerceptą arba kitų vaistų, veikiančių taip pat kaip etanerceptas, atsirado vėžys, įskaitant neįprastų rūšių vėžį, kuris kartais baigdavosi mirtimi. Kai kuriems etanerceptą vartojantiems pacientams atsirado odos vėžys. Jeigu Jums arba vaikui atsirado odos išvaizdos pokyčių arba darinių ant odos, pasakykite gydytojui.
- **Vėjaraupiai:** jeigu gydymiesi šiuo vaistu galėjote apsikrėsti arba vaikas galėjo apsikrėsti vėjaraupiais, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar reikalingas apsauginis gydymas nuo vėjaraupių.
- **Piktnaudžiavimas alkoholiu:** šio vaisto negalima vartoti hepatitui, kurį sukėlė piktnaudžiavimas alkoholiu, gydyti. Jeigu Jūs arba Jūsų globojamas vaikas anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu, apie tai pasakykite gydytojui.
- **Vegenerio granulomatozė:** šio vaisto nerekomenduojama vartoti retai uždegiminei ligai Vegenerio granulomatozei gydyti. Jeigu Jūs sergate arba Jūsų slaugomas vaikas serga šia liga, pasitarkite su gydytoju.
- **Vaistai nuo diabeto:** jeigu Jūs arba vaikas sergate diabetu arba vartojate vaistus diabetui gydyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas nuspręs, ar šio vaisto vartojimo laikotarpiu Jums arba vaikui reikia vartoti mažiau vaistų nuo diabeto.

Vaikams ir paaugliams

- **Skiepijimas:** jeigu įmanoma, prieš pradėdant vartoti Fubelv, vaikas turi būti paskiepytas visomis pagal amžių reikalingomis vakcinomis. Kai kurių vakcinų, pavyzdžiui, geriamosios poliomieliito vakcinos, gydantis šiuo vaistu vartoti negalima. Pasikonsultuokite su vaiko gydytoju prieš skiepydami vaiką kokiomis nors vakcinomis.

Fubelv negalima vartoti vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 62,5 kg.

Fubelv negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams, sergantiems poliartritu, arba išplitusiu oligoartritu, taip pat jaunesniems kaip 12 metų vaikams, kurie serga su entezitu susijusiu artritu arba psoriazinio artritu, arba jaunesniems kaip 6 metų paaugliams, sergantiems psoriaze.

Kiti vaistai ir Fubelv

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant sulfasalaziną), netgi tų, kurie nebuvo gydytojo paskirti, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jums arba vaikui **negalima** vartoti Fubelv kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos anakinros arba abatacepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpiu Fubelv galima vartoti tik tuo atveju, jeigu tai būtina. Kreipkitės į gydytoją, jeigu pastojote arba manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti.

Jei Jūs nėštumo metu vartojote Fubelv, Jūsų kūdikiui gali būti didesnis infekcijos pavojus. Vieno tyrimo duomenys rodo, kad apsigimimo atvejų pasitaikė daugiau, jei motina nėštumo metu vartojo etanercepto, palyginti su tomis motinomis, kurios šio ar panašių vaistų (TNF antagonistų) nevartojo, tačiau ypatingų apsigimimo rūšių nustatyta nebuvo. Kitu tyrimu nenustatyta padidėjusios apsigimimų rizikos, jeigu motina nėštumo laikotarpiu vartojo etanercepto. Gydytojas padės nuspręsti, ar gydymo nauda Jums didesnė nei galima žala kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti gydymo Fubelv metu. Svarbu, kad prieš kūdikio skiepijimą kūdikio gydytojui ir kitiems sveikatos priežiūros specialistams pasakytumėte, kad nėštumo ir žindymo metu vartojote Fubelv.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Fubelv gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Fubelv sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Fubelv

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu manote, kad Fubelv veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojimas suaugusiesiems

Reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas ir ašinis spondiloartritas, įskaitant ankilozinį spondilitą
Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę, suleidžiama po oda. Tačiau gydytojas gali nurodyti Fubelv leisti kitokiu dažnumu.

Plokštelinė psoriazė

Įprastinė dozė – 25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Taip pat galima skirti iki 12 savaičių vartoti po 50 mg dozę du kartus per savaitę, po to galima vartoti

25 mg du kartus per savaitę arba 50 mg vieną kartą per savaitę.

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į vaistą, gydytojas nuspręs, kiek laiko vartoti Fubelv ir ar reikia atnaujinti gydymą. Jeigu po 12 savaičių vartojant Fubelv Jūsų būklė nepagerėja, gydytojas gali liepti nutraukti vaisto vartojimą.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo vaiko ar paauglio kūno svorio ir ligos. Jūsų gydytojas nustatys tinkamą dozę Jūsų vaikui ir paskirs tinkamo stiprumo etanercepto dozę.

Fubelv negalima vartoti vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 62,5 kg.

Tinkamomis vaikams dozėmis tiekiami kiti vaistai, kurių sudėtyje yra etanercepto. Gydant poliartritą arba išplitusį oligoartritą vyresniems kaip 2 metų pacientams arba su entezitu susijusį artritą ar psoriazinį artritą pacientams nuo 12 metų, įprastinė dozė yra 0,4 mg etanercepto vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 25 mg), kurią reikia suleisti du kartus per savaitę, arba 0,8 mg etanercepto vienam kilogramui kūno masės (ne daugiau kaip 50 mg), kurią reikia suleisti vieną kartą per savaitę.

Psoriaze sergantiems 6 metų ir vyresniems pacientams įprastinė etanercepto dozė yra 0,8 mg vienam kūno svorio kg (iki ne daugiau kaip 50 mg); ją reikia vartoti kartą per savaitę. Jei po 12 savaičių Fubelv neturi įtakos vaiko būklei, gydytojas gali nurodyti Jums nustoti šį vaistą vartoti.

Vartojimo metodas ir būdas

Fubelv leidžiamas po oda (leisti po oda).

Išsamią instrukciją, kaip suleisti Fubelv tirpalą, žr. 7 skyriuje „Vartojimo instrukcija“.

Tirpalo negalima maišyti su jokiais kitais vaistais.

Kad būtų lengviau atsiminti, užsirašykite dienoraštyje, kuriomis savaitės dienomis Fubelv reikės vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Fubelv dozę?

Jei atsitiktinai suleidote didesnę Fubelv dozę, negu reikėjo (nesvarbu, ar vieną kartą suleidote per didelę dozę ar vartojote vaistą per dažnai), nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Visada turėkite su savimi išorinę vaisto dėžutę, net jeigu ji tuščia.

Pamiršus pavartoti Fubelv

Jei įprastu laiku pamiršote pavartoti dozę, suleiskite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, išskyrus tą atvejį, jeigu Jūsų kitos dozės vartojimo laikas yra kita diena – tada praleiskite tą dozę. Tokiu atveju pamirštosios dozės leisti nereikia. Jeigu vaisto pavartoti neprisiminsite iki kitos dozės vartojimo dienos, dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) vartoti negalima.

Nustojus vartoti Fubelv

Nustojus vartoti, simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginės reakcijos

Jeigu atsiranda toliau išvardytų sutrikimų, Fubelv toliau vartoti negalima. **Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ar artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių.**

- Sunku ryti arba kvėpuoti
- Veido, ryklės, rankų ar kojų patinimas
- Nervingumas ar nerimas, jaučiamas širdies plakimas, staigus odos paraudimas ir (arba) šilumos pojūtis
- Sunkus išbėrimas, niežulys, dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškios, dažnai niežtinčios odos lopinėliai)

Aunkių alerginių reakcijų būna retai. Bet kuris pirmiau išvardytų simptomų gali rodyti alerginę reakciją į šį vaistą, taigi nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pastebėjote bet kurį toliau išvardytą poveikį, Jums ar vaikui gali prireikti skubios medicininės pagalbos.

- **Sunkios infekcijos** požymiai, pavyzdžiui, karščiavimas, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, dusuliu, šaltkrėčiu, silpnumu arba odos ar sąnarių srities karščiu, paraudimu, jautrumu, skausmu.
- **Kraujo sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, kraujavimas, mėlynės ar blyškumas.
- **Nervų sutrikimų** požymiai, pavyzdžiui, tirpimas ar dilgčiojimas, regos pokyčiai, akies skausmas arba pradedamas jausti rankų ar kojų silpnumas.
- **Širdies nepakankamumo** arba **širdies nepakankamumo pablogėjimo** požymiai, pavyzdžiui, nuovargis arba dusulys judant, kulkšnių patinimas, kaklo ir pilvo pilnumo pojūtis, dusulys ar kosulys naktį, melsvas nagų ir lūpų atspalvis.
- **Vėžio požymiai**: vėžys gali pažeisti bet kurią kūno vietą, įskaitant odą ir kraują, o galimi požymiai priklauso nuo vėžio rūšies ir atsiradimo vietos. Tokie požymiai gali būti kūno masės mažėjimas, karščiavimas, patinimas (su skausmu arba be skausmo), nuolatinis kosulys, odos gumbai arba augliai.
- **Autoimuninių reakcijų** (kai organizme gaminami antikūnai, kurie gali pažeisti normalius organizmo audinius) požymiai, pavyzdžiui: skausmas, niežulys, silpnumas ir nenormalus kvėpavimas, mėstymas, jutimai arba regėjimas.
- Į sisteminę raudonąją vilkligę panašūs požymiai, pavyzdžiui: kūno masės pokyčiai, nuolatinis išbėrimas, karščiavimas, sąnarių ar raumenų skausmas arba nuovargis).
- Kraujagyslių uždegimo požymiai, pavyzdžiui: skausmas, karščiavimas, odos paraudimas ar šilumas arba niežulys.

Minėtas šalutinis poveikis pasireiškia retai arba nedažnai, bet yra sunkus (kai kuris retai gali būti mirtinas). Jeigu atsiranda bet kuris iš minėtų požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kreipkitės į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Toliau išvardytas galimo etanercepto šalutinio poveikio pasireiškimo dažnis nurodomas mažėjimo

tvarka:

- **Labai dažnas** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Infekcijos (įskaitant peršalimą, sinusitą, bronchitą, šlapimo takų infekcijas, odos infekcijas), injekcijos vietos reakcijos (įskaitant kraujavimą, mėlynės, paraudimą, niežulį, skausmą ir patinimą) (jų atsiranda po pirmojo gydymo mėnesio rečiau; kai kuriems ligoniams pasireiškė reakcija vietoje, į kurią vaisto buvo leidžiama neseniai) ir galvos skausmas.
- **Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Alerginės reakcijos, karščiavimas, niežulys, antikūnai prieš normalius audinius (autoantikūnų susidarymas).
- **Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Sunkios infekcijos (įskaitant pneumoniją, galias odos infekcijas, sąnarių infekcijas, kraujo infekciją ir įvairių organizmo vietų infekcijas); stazinio širdies nepakankamumo pablogėjimas; eritrocitų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų (leukocitų rūšis) kiekio sumažėjimas; trombocitų kiekio sumažėjimas kraujyje; odos vėžys (išskyrus melanomą); lokalus odos patinimas (angioneurozinė edema); dilgėlinė (iškilūs paraudusios ar blyškos, dažnai niežtinčios odos lopinėliai), akių uždegimas, (naujai prasidėjusi arba pasunkėjusi) psoriazė, kraujagyslių uždegimas, kuris pažeidžia daug organų; kraujo tyrimų, rodančių kepenų veiklą, rodmenų padidėjimas (pacientams, taip pat gydomiems metotreksatu, kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų rodmenys būna padidėję dažnai), pilvo spazmai ir skausmas, viduriavimas, svorio mažėjimas ar kraujas išmatose (žarnyno sutrikimo požymis).
- **Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):
Sunkios alerginės reakcijos (įskaitant sunkų lokalų odos patinimą ir švokštimą), limfoma (tam tikros rūšies kraujo vėžys); leukemija (kraujo vėžys, pažeidžiantis kaulų čiulpus); melanoma (tam tikros rūšies odos vėžys); mišrus trombocitų, eritrocitų ir leukocitų kiekio sumažėjimas, nervų sistemos sutrikimai (pasireiškia žymus raumenų silpnumas ir į išsėtinės sklerozės, regos nervo uždegimo ar nugaros smegenų uždegimą panašūs požymiai ir simptomai), tuberkuliozė, naujai prasidėjęs stazinis širdies nepakankamumas, traukuliai, vilkligė arba į vilkligę panašus sindromas (gali būti tokių simptomų: pastovus išbėrimas, karščiavimas, sąnarių skausmas, nuovargis), odos išbėrimas, galintis sukelti sunkių odos apsitraukimą pūslelėmis ir lupimąsi; lichenoidinės reakcijos (niežtinčios rausvai violetinės odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje); uždegiminė kepenų liga, sukelta paties organizmo imuninės sistemos (autoimuninis hepatitas; pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, šis sutrikimas yra nedžnas); imuninės sistemos sutrikimas, kuris gali pažeisti plaučius, odą ir limfmazgius (sarkoidozė); plaučių uždegimas arba randėjimas (pacientams, kuriems kartu taikomas gydymas metotreksatu, plaučių uždegimas arba randėjimas yra nedžnas); inkstuose esančių smulkių filtrų pažeidimas, dėl kurio sutrinka inkstų veikla (glomerulonefritas).
- **Labai retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):
Svarbiausių kraujo ląstelių gamybos kaulų čiulpuose nepakankamumas.
- **Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikros rūšies odos vėžys); Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (herpes) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai; per didelė leukocitų aktyvacija, susijusi su uždegimu (makrofagų aktyvacijos sindromas); hepatito B paūmėjimas (kepenų infekcija); būklės, vadinamos dermatomiozitu, pablogėjimas (raumenų uždegimas ir silpnumas, kartu su odos išbėrimu).

Papildomas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis ir jo dažnis vaikams ir paaugliams buvo panašus į aprašytą pirmiau.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Fubelv

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir užpildyto švirkštiklio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

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

Užpildytus švirkštiklius laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išėmę užpildytą švirkštiklį iš šaldytuvo **palaukite maždaug 30 min., kol užpildytame švirkštiklyje esantis Fubelv tirpalas sušils iki kambario temperatūros**. Kitokiu būdu nešildykite. Suleiskite nedelsdami.

Fubelv galima išimti iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje vieną laikotarpį iki keturių savaičių, po kurio jo šaldytuve laikyti nebegalima. Jei per keturias savaites išėmus iš šaldytuvo Fubelv nebuvo suvartotas, jį reikia išmesti. Rekomenduojama užrašyti išėmimo iš šaldytuvo datą ir datą, po kurios Fubelv reikia sunaikinti (ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms po išėmimo iš šaldytuvo dienos).

Patikrinkite švirkštiklyje esantį tirpalą. Tirpalas turi būti skaidrus arba baltšvas, bespalvis ar geltonas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių. Tokia išvaizda yra įprasta Fubelv. Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau. Jei esate susirūpinęs dėl tirpalo išvaizdos, kreipkitės į vaistininką patarimo.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Fubelv sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etanerceptas. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 50 mg etanercepto.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas, natrio divandenilio fosfatas dihidratas, glicinas, sacharozė, natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Fubelv išvaizda ir kiekis pakuotėje

Fubelv tiekiamas kaip užpildytas švirkštiklis, kuriame yra skaidrus arba baltšvas, bespalvis arba

geltonas injekcinis tirpalas.

Fubelv tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 4 arba 12 užpildytų švirkštiklių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Airija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
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 10900

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

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

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

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcija

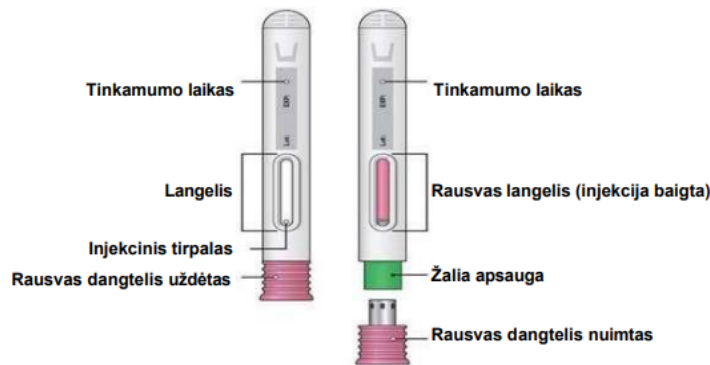
Prieš vartodami Fubelv ir kiekvieną kartą gaudami vaistinį preparatą pagal receptą, perskaitykite vartojimo instrukciją, nes joje gali būti pateikiama nauja informacija.

- Nebandykite susileisti patys, nebent gydytojas arba slaugytoja parodė, kaip atlikti injekciją.

Pakuotėje nėra:

- alkoholiu suvilgyto tampono
- marlinio tampono ir pleistro
- aštrių atliekų šalinimo talpyklės

Prietaiso dalys



A. Pasiruošimas leisti vaistą

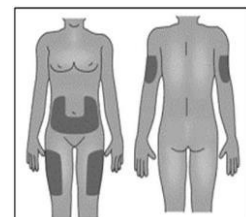
Viską, ko Jums reikia, padėkite ant patogaus, švaraus, lygaus paviršiaus.

1. Išimkite iš šaldytuvo Fubelv užpildytų švirkštiklių dėžutę ir padėkite ant pasirinkto lygaus paviršiaus. Išimkite iš dėžutės vieną švirkštklį ir padėkite jį ant darbai pasirinkto paviršiaus. Nekratykite užpildyto švirkštiklio. Dėžutę su likusiais užpildytais švirkštikliais įdėkite atgal į šaldytuvą. Niekada nedėkite dangtelio atgal ant adatos.

Kaip Fubelv laikyti, nurodyta 5 šio lapelio skyriuje. Jeigu dėl laikymo kyla neaiškumų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką, kad paaiškintų.

- Nenaudokite užpildyto švirkštiklio pasibaigus tinkamumo laikui.
 - Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus (užpildyto švirkštiklio viduje esančios dalys gali būti sulūžusios).
 - Nenaudokite užpildyto švirkštiklio, jei trūksta adatos dangtelio arba jis netvirtai pritvirtintas.
2. Patikrinkite tirpalą:
Apžiūrėkite vaistą pro apžiūros langelį.
 - Vaistas turi būti skaidrus arba balkšvas, bespalvis ar geltonas, jame gali būti šiek tiek mažų baltų ar beveik permatomų baltymo dalelių.
 - Nevartokite tirpalo, jei jo spalva pakitusi, jis drumstas arba jei dalelės kitokios, nei nurodyta anksčiau.
 3. Palaukite, kol vaistas sušils iki kambario temperatūros:
Išimkite vieną užpildytą švirkštklį iš šaldytuve laikomos dėžutės ir palikite jį kambario temperatūroje ne trumpiau kaip 30 minučių prieš injekciją.
Tai svarbu, kad vaistą būtų lengviau ir patogiau leisti.
 - Nenuimkite adatos dangtelio tol, kol nebūsime pasiruošę leisti.
 - Norėdami sušildyti Fubelv nenaudokite šilumos šaltinių, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelės arba karšto vandens,.

4. Pasirinkite injekcijos vietą:
Užpildytas švirkštiklis skirtas injekcijai po oda.
Injekciją reikia atlikti į šlaunį, pilvą arba užpakalinę žasto dalį (žr. paveikslėlį dešinėje).
Keiskite kiekvienos injekcijos vietą.



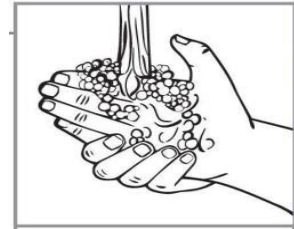
Jei leidžiate į pilvą, pasirinkite vietą mažiausiai 5 cm atstumu nuo bambos.

- Neleiskite į paraudusią, sukietėjusią, nubrozdintą ar jautrią vietą.
- Neleiskite į randus ar strijas.
- Jei sergate psoriaze, neleiskite į iškilusias, sustorėjusias, paraudusias ar išsisluoksniavusias odos vietas ar pažeidimus.

B. Injekcijos etapai 1 etapas.

1. etapas

Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.



2 etapas.

Nuvalykite odą injekcijos vietoje alkoholiu suvilgytu tamponu.

Žr. 4. Patarimų, kur pasirinkti injekcijos vietą, žr. sk. „Pasirinkite injekcijos vietą“.

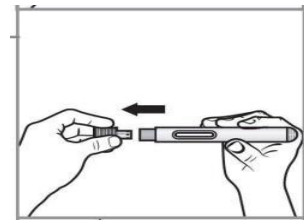
- Šią vietą liesti prieš injekciją draudžiama.



3 Etapas

Tiesiu judesiu nuimkite adatos dangtelį ir išmeskite į šiukšlių dėžę arba aštrių atliekų talpyklę.

- Nesukite ir nelenkite adatos dangtelio jį nuimdami, nes taip galite sugadinti adatą.
- Niekada vėl nebedėkite dangtelio ant adatos.

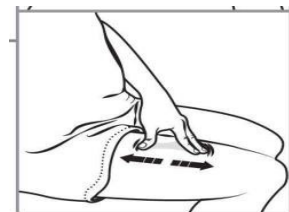


4 Etapas

Švelniai suimkite odą į raukšlę nuvalytoje injekcijos vietoje.

Užpildytą švirkštiklį laikykite 90 laipsnių kampu odos atžvilgiu.

- Nesugnybkite odos.
- Suėmus odą gaunamas tvirtesnis paviršius.



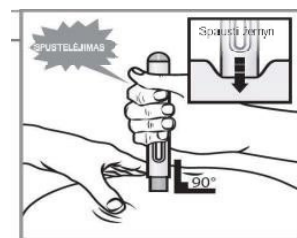
5 Etapas

Tvirtai spauskite užpildytą švirkštiklį injekcijos vietos link, kad pradėtumėte injekciją.

Pradėjus injekciją pasigirs priemonės spragtelėjimas.

Toliau tvirtai laikykite užpildytą švirkštiklį spausdami prie injekcijos vietos.

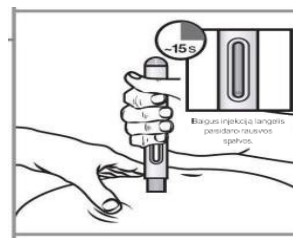
Priemonė spragtels antrą kartą



6 etapas.

Pasigirdus antrajam spragtelėjimui lėtai suskaičiuokite iki 15, kad įsitikintumėte, jog injekcija baigta.

- Nemažinkite spaudimo injekcijos vietoje, kol injekcija nėra baigta.
- Injekcijos metu nejudinkite užpildyto švirkštiklio.

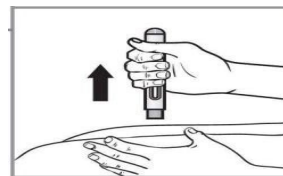


7 etapas.

Patraukite švirkštiklį nuo odos.

Adatos apsauga visiškai uždengs adatą.

Apžiūrėkite, ar langelyje matomas rausvas stūmoklis, kad įsitikintumėte, jog buvo suleista visa dozė.

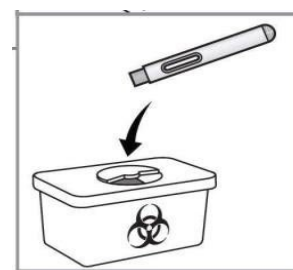


Išmetimas:

Tuščią švirkštiklį išmeskite į patvirtintą aštrių atliekų talpyklą. Pasitarkite su savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėju, kaip tinkamai išmesti užpildytą aštrių atliekų talpyklą.

Aštrių atliekų talpyklą galima nusipirkti vietos vaistinėje.

- Neišmeskite aštrių atliekų talpyklos su buitinėmis atliekomis.
- Neperdirbkite.
- Talpyklą visada laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.



C. Injekcijos vietos priežiūra

Jeigu injekcijos vieta kraujuoja, prie injekcijos vietos prispauskite marlės tamponą.

- Netrinkite injekcijos vietos.

Jei reikia, injekcijos vietą užklijuokite pleistru.

Jeigu kyla klausimų ar reikia daugiau informacijos, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.