

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fubelv 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Fubelv 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

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

Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Šķīdums ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz dzeltens un tā pH ir $6,3 \pm 0,2$. Šķīduma osmolalitāte ir 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

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

Fubelv var lietot monoterapijā, ja pacients nepanes metotreksātu vai ja turpmāka terapija ar metotreksātu nav piemērota.

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

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

Juvenīls idiopātisks artrīts

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

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

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

Psoriātisks artrīts

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

Aksiāls spondiloartrīts

Ankilozējošais spondilīts

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

Neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

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

Perēkļveida psoriāze

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

Perēkļveida psoriāze bērniem

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Fubelv terapija jāsāk un jāpārtrauc speciālistam ar pieredzi reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, neradiogrāfiska aksiālā spondiloartrīta, perēkļveida psoriāzes vai perēkļveida psoriāzes bērniem diagnostikā un ārstēšanā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Fubelv, jāizsniedz pacienta kartīte.

Pieejami šādi Fubelv stiprumi: 25 mg un 50 mg.

Devas

Reimatoīdais artrīts

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

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts un neradiogrāfisks aksiālais spondiloartrīts

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

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

Perēkļveida psoriāze

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana nav nepieciešama. Devas un lietošana ir tāda pati kā 18-64 gadus veciem pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Fubelv pieejams tikai kā 25 mg pilnšļirce, 50 mg pilnšļirce un 50 mg pildspalvveida pilnšļirce.

Tādējādi Fubelv nav iespējams ievadīt pediatriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama deva, kas mazāka par pilnu 25 mg vai 50 mg devu. Pediatriskiem pacientiem, kuriem nepieciešama deva, kas nav pilna 25 mg vai 50 mg deva, Fubelv lietot nedrīkst. Ja ir nepieciešama alternatīva deva, jālieto citas etanerceptu saturošas zāles, kas nodrošina tādu iespēju.

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

Etanercepta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Juvenīls idiopātisks artrīts

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

Bērniem ar JIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, lietošanai vairāk piemērots ir 10 mg flakons.

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

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

Perēkļveida psoriāze bērniem (no 6 gadu vecuma)

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

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

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

Lietošanas veids

Fubelv paredzēts subkutānai lietošanai (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Plašāk norādījumi par ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas 7. punktā "Lietošanas pamācība". Detalizēti norādījumi par nejaušām dozēšanas vai plānošanas izmaiņām, tostarp aizmirstām devām, ir sniegti lietošanas instrukcijas 3. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

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

Sepse vai tās risks.

Fubelv terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu infekciju, tai skaitā hronisku vai lokalizētu infekciju.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

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

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

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

Tuberkuloze

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

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

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

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

B hepatīta reaktivācija

Ir saņemti ziņojumi par B hepatīta reaktivēšanos pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu (HBV) un vienlaicīgi saņēmuši TNF antagonistus, tai skaitā etanerceptu. Tika ziņots arī par B hepatīta reaktivēšanos anti-HBc pozitīviem, bet HBsAg negatīviem pacientiem. Pirms Fubelv lietošanas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientiem nav HBV infekcija. HBV pozitīviem pacientiem ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze B hepatīta ārstēšanā. Nozīmējot Fubelv pacientiem, kuri iepriekš bijuši inficēti ar HBV, jāievēro piesardzība. Šie pacienti jānovēro terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas, vai neparādās aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi. Dati par HBV pozitīvu pacientu ārstēšanu ar pretvīrusu terapijas

un TNF antagonistu terapijas kombināciju nav pietiekami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcija, Fubelv lietošana jāpārtrauc, un ir jāuzsāk efektīva pretvīrusu terapija un atbilstoša simptomātiska terapija.

Stāvokļa pasliktināšanās pacientiem ar C hepatītu

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

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

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

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

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

Alerģiskas reakcijas

Lietojojot etanerceptu, par alerģiskām reakcijām ziņots bieži. Starp konstatētajām alerģiskajām reakcijām ir bijušas angioedēma un nātrene; ir konstatētas nopietnas reakcijas. Konstatējot jebkādu nopietnu alerģisku vai anafilaktisku reakciju, Fubelv terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Imūnsupresija

Tā kā TNF ir iekaisuma mediators un celulārās imūnās atbildes reakcijas modulators, TNF antagonisti, tai skaitā etanercepts, var ietekmēt organisma spēju pretoties infekcijām un ļaundabīgiem audzējiem. Pētījumā 49 pieaugušiem pacientiem ar reimatoīdo artrītu, kuri tika ārstēti ar etanerceptu, nekonstatēja vēlīna tipa paaugstinātas jutības reakciju nomākumu, imūnglobulīnu līmeņa samazināšanos vai izmaiņas efektoršūnu populācijās.

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

Etanercepta lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar imūnsupresiju nav vērtēta.

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Norobežotie un asinsrades sistēmas ļaundabīgie audzēji (izņemot ādas vēzi)

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

TNF antagonistu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kuri saņēma TNF antagonistus, novēroja vairāk limfomu gadījumu nekā pacientiem kontroles grupā. Tomēr sastopamība bija reta un placebo pacientu novērošanas periods bija īsāks nekā pacientiem, kuri saņēma TNF antagonista

terapiju. Pēcreģistrācijas laikā par leukēmijas gadījumiem tika ziņots pacientiem, kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisīgu slimību ir paaugstināts limfomas un leukēmijas fona risks, kas apgrūtina riska novērtēšanu.

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

Pēcreģistrācijas laikā bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kurus ārstēja ar TNF-antagonistiem (terapijas uzsākšana ≤ 18 gadu vecuma), tai skaitā etanerceptu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Apmēram puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos bija dažādi ļaundabīgie audzēji, arī reti ļaundabīgie audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju risku.

Ādas vēzis

Pacientiem, kuri ārstēti ar TNF antagonistiem, tai skaitā etanerceptu, tika ziņots par melanomu un nemelanomas ādas vēzi (NMSC, *non-melanoma skin cancer*). Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ziņots par Merkela šūnu karcinomas gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar etanerceptu. Visiem pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir ādas vēža riska faktori, ieteicama periodiska ādas pārbaude.

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

Vakcinācija

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

Autoantivielu veidošanās

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

Hematoloģiskās reakcijas

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

Neiroloģiski traucējumi

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

Kombinēta terapija

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

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

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

Sastrēguma sirds mazspēja

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

Alkohola izraisīts hepatīts

II fāzes randomizētā placebo kontrolētā pētījumā 48 hospitalizētiem pacientiem, kuriem vidēji smags vai smags alkohola izraisīts hepatīts ārstēti ar etanerceptu vai placebo, etanercepts nebija efektīvs, un mirstības rādītājs ar etanerceptu ārstētiem pacientiem pēc 6 mēnešiem bija būtiski augstāks. Tādējādi Fubelv nevajadzētu lietot tādu pacientu ārstēšanai, kuriem ir alkohola izraisīts hepatīts. Lietojot Fubelv pacientiem, kuriem ir vidēji smags un smags alkohola izraisīts hepatīts, ārstiem ir jāievēro piesardzība.

Vegenera granulomatoze

Placebo kontrolētā pētījumā, kurā 89 pieaugušie pacienti papildu standarta terapijai (kas ietvēra ciklofosfamīdu vai metotreksātu un glikokortikoidus) vidēji 25 mēnešus tika ārstēti ar

etanerceptu, netika pierādīta etanercepta efektivitāte Vegenera granulomatozes ārstēšanā. Dažādu veidu ļaundabīgu audzēju (izņemot ādas) sastopamība ar etanerceptu ārstētiem pacientiem bija būtiski lielāka nekā kontroles grupā. Fubelv nav ieteicams lietot Vegenera granulomatozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija pacientiem, kuriem tiek ārstēts cukura diabēts

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Vakcinācija

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

Fubelv satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

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

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

Lietošana vienlaicīgi ar abataceptu

Klīniskajos pētījumos, vienlaicīgi lietojot abataceptu un etanerceptu, palielinājās nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība. Šādai kombinācijai nav pierādīts palielināts klīniskais ieguvums; šāda lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sulfasalazīnu

Klīniskajā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma noteiktas sulfasalazīna devas, kam

pievienoja etanerceptu, pacientiem kombinētās terapijas grupā novēroja statistiski nozīmīgu vidējā leukocītu skaita samazināšanos, salīdzinot ar pacientu grupām, kurās lietoja etanerceptu vai sulfasalazīnu monoterapijā. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma. Ārstiem ir jāievēro piesardzība, apsverot kombinēto terapiju ar sulfasalazīnu.

Mijiedarbību nenovēro

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Ar žurkām un trušiņiem veiktos pētījumos par toksisku ietekmi uz attīstību netika iegūti pierādījumi par etanercepta nelabvēlīgu ietekmi uz žurku augļiem vai jaundzimušajiem. Etanercepta ietekme uz grūtniecības iznākumu tika pētīta divos novērošanas kohortu pētījumos. Vienā novērojuma pētījumā tika novērots lielāks smagu iedzimtu defektu rādītājs to grūtniecību gadījumā, kas tika pakļautas etanercepta iedarbībai ($n < 370$) pirmā trimestra laikā, salīdzinot ar grūtniecībām, kas netika pakļautas etanercepta vai cita TNF antagonista iedarbībai ($n = 164$) (pielāgotā izredžu attiecība 2,4; 95 % TI: 1,0-5,5). Visbiežāk ziņoto smago iedzimto defektu veidi atbilda kopējā populācijā visbiežāk ziņotajiem defektiem, un konkrētas anomālijas netika noteiktas. Spontāno abortu, nedzīvi dzimušo bērnu vai nelielu malformāciju rādītāja izmaiņas nenovēroja. Citā novērošanas vairāku valstu reģistra pētījumā, kur salīdzināja nevēlamas grūtniecības iznākuma risku sievietēm, kuras lietoja etanerceptu grūtniecības pirmo 90 dienu laikā ($n = 425$), un sievietēm, kuras lietoja ne-bioloģiskas zāles ($n = 3497$), netika novērots palielināts smagu iedzimtu defektu risks (nekoriģētā izredžu attiecība [*crude odds ratio*-OR] = 1,22; 95% TI: 0,79-1,90; koriģētā OR = 0,96; 95% TI: 0,58-1,60 pēc korekcijas atkarībā no valsts, mātes slimības, iepriekš dzimušo bērnu skaita, mātes vecuma un smēķēšanas grūtniecības sākumā). Šis pētījums arī neuzrādīja palielinātu nelielu iedzimtu defektu, priekšlaicīgu dzemdību, nedzīvi dzimušo bērnu vai pirmajā dzīves gadā pieredzēto infekciju risku zīdaiņiem, kas dzimuši sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja etanerceptu. Fubelv grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

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

Barošana ar krūti

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

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Ziņots arī par būtiskām hematoloģiskām, neiroloģiskām un autoimūnām reakcijām. Tai skaitā reti saņemti ziņojumi par pancitopēniju un ļoti reti saņemti ziņojumi par aplastisku anēmiju. Centrālās un perifērās demielinizācijas gadījumi etanercepta lietošanas laikā novēroti attiecīgi reti un ļoti reti. Saņemti reti ziņojumi par sarkano vilkēdi, ar sarkano vilkēdi saistītiem stāvokļiem un vaskulītu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētais blakusparādību saraksts pamatojas uz pieredzi, kas iegūta klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem un pēcreģistrācijas periodā.

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1 000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1 000	Ļoti reti <1/10 000	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (tajā skaitā augšējo elpceļu infekcija, bronhīts, cistīts, ādas infekcija)*		Smagas infekcijas (tajā skaitā pneimonija, celulīts, bakteriālais artrīts, sepse un parazitāra infekcija)*	Tuberkuloze, oportūnistiskas infekcijas (tajā skaitā invazīvas sēnīšu, viēnšūņu, baktēriju, atipiskas mikobaktēriju, vīrusu infekcijas un <i>Legionella</i>)*		B hepatīta reaktivizācija, listerioze
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			Nemelanomas ādas vēzis* (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Ļaundabīga melanoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), limfoma, leikēmija		Merkela šūnu karcinoma (skatīt 4.4. apakšpunktu), Kapoši sarkoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija, anēmija, leikopēnija, neitropēnija	Pancitopēnija*	Aplastiskā anēmija*	Hematofāgiska histiocitoze (makrofāgu aktivācijas sindroms)*
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģiskas reakcijas (skatīt “Ādas un zemādas audu bojājumi”), autoantivielu veidošanās*	Vaskulīts (tai skaitā antineitrofilo citoplazmas antivielu pozitīvs vaskulīts)	Smagas alerģiskas/ anafilaktiskas reakcijas (tai skaitā angioedēma, bronhospazmas), sarkoidoze		Dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1 000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1 000	Ļoti reti <1/10 000	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes			Demielinizējoši CNS notikumi, kas liecina par multiplo sklerozi vai demielinizācijas procesiem piemēram, redzes nerva neirīts un transversais mielīts (skatīt 4.4. apakšpunktu), perifēri demielinizējoši notikumi tai skaitā Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineiopātija, demielinizējoša polineiopātija un multifokāla motora neiopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu), krampji		
Acu bojājumi			Uveīts, sklerīts			
Sirds funkcijas traucējumi			Sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās (skatīt 4.4.apakšpunktu)	Jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums (skatīt 4.4. apakšpunktu)		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības				Intersticiāla plaušu slimība (tai skaitā pneimonīts un plaušu fibroze)*		

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥1/10	Bieži ≥1/100 līdz <1/10	Retāk ≥1/1 000 līdz <1/100	Reti ≥1/10 000 līdz <1/1 000	Ļoti reti <1/10 000	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)
	sāpes, pietūkums)					

* skatīt “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” turpmāk tekstā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ļaundabīgie audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

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

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

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

Reakcijas injekcijas vietā

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

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

Nopietnas infekcijas

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

Placebo kontrolētos pētījumos, kas ilga līdz 24 nedēļām, nenovēroja infekcijas rādītāju atšķirības pacientiem, kuri tika ārstēti ar etanerceptu, salīdzinot ar pacientiem, kuri perēkļveida psoriāzes ārstēšanai saņēma placebo. Nopietnas infekcijas ar etanerceptu ārstētajiem pacientiem bija celulīts, gastroenterīts, pneimonija, holecistīts, osteomielīts, gastrīts, apendicīts, streptokoku izraisīts

fascīts, miozīts, septisks šoks, divertikulīts un abscess. Dubultaklos un atklātos psoriātiska artrīta pētījumos 1 pacientam tika ziņots par nopietnu infekciju (pneimoniju).

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

Saistībā ar etanercepta lietošanu ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā invazīvām sēnīšu, parazitārām (tai skaitā viensūņņu), vīrusu (tai skaitā *herpes zoster*), bakteriālām (tai skaitā listēriju un legionellu) un atipiskām mikobaktēriju infekcijām. Klīnisko pētījumu apvienoto datu kopā 15 402 pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma etanerceptu, oportūnistisko infekciju kopējā sastopamība bija 0,09%. Pēc iedarbības koriģētais rādītājs bija 0,06 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

Pēc reģistrācijas periodā apmēram puse no visiem ziņojumos minētajiem oportūnistisku infekciju gadījumiem visā pasaulē bija invazīvas sēnīšu infekcijas. Visbiežāk ziņotās invazīvās sēnīšu infekcijas ietvēra *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* un *Histoplasma*. Invazīvas sēnīšu infekcijas izraisīja vairāk nekā pusi nāves gadījumu to pacientu vidū, kuriem izveidojās oportūnistiskas infekcijas. Ziņojumos biežāk minētais nāves gadījumu cēlonis bija *Pneumocystis* pneimonija, neprecizētas sistēmiskas sēnīšu infekcijas un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Autoantivielas

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

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

Pancitopēnija un aplastiskā anēmija

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

Intersticiāla plaušu slimība

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

Lietošana vienlaicīgi ar anakinru

Pētījumos, kuros pieaugušie pacienti vienlaicīgi saņēma etanerceptu un anakinru, tika novērots lielāks nopietnu infekciju rādītājs, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma etanercepta monoterapiju, un

2% pacientu (3/139) attīstījās neitropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits $<1\ 000/\text{mm}^3$). Vienam pacientam neitropēnijas laikā attīstījās celulīts, kas izzuda pēc hospitalizācijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija

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

Autoimūnais hepatīts

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

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar juvenīlu idiopātisku artrītu

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

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

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

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

Nevēlamās blakusparādības pediatriem pacientiem ar perēkļveida psoriāzi

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Fubelv ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

Darbības mehānisms

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

ierosina vai regulē TNF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

Pieaugušie pacienti ar reimatoīdo artrītu

Etanercepta efektivitāte vērtēta randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā. Pētījumā piedalījās 234 pieauguši pacienti ar aktīvu reimatoīdo artrītu, kuriem ir bijusi neveiksmīga terapija ar vismaz vienu, bet ne vairāk kā četriem slimību modificējošiem pretreimatisma līdzekļiem (SMPL). 10 mg vai 25 mg etanercepta vai placebo devas tika ievadītas subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus pēc kārtas. Šī kontrolētā pētījuma rezultāti tika izteikti kā reimatoīdā artrīta procentuāla uzlabošanās (%), izmantojot Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (*American College of Rheumatology – ACR*) atbildes reakcijas kritērijus.

ACR 20 un ACR 50 atbildes reakcijas rādītāji 3. un 6. mēnesī ar etanerceptu ārstētajiem pacientiem bija augstāki nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (ACR 20: etanercepts 62% un 59%, placebo 23% un 11% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; ACR 50: etanercepts 41% un 40%, placebo 8% un 5% attiecīgi 3. un 6. mēnesī; $p < 0,01$ etanercepts, salīdzinot ar placebo visos trīs laika punktos gan ACR 20, gan ACR 50 atbildes reakcijai).

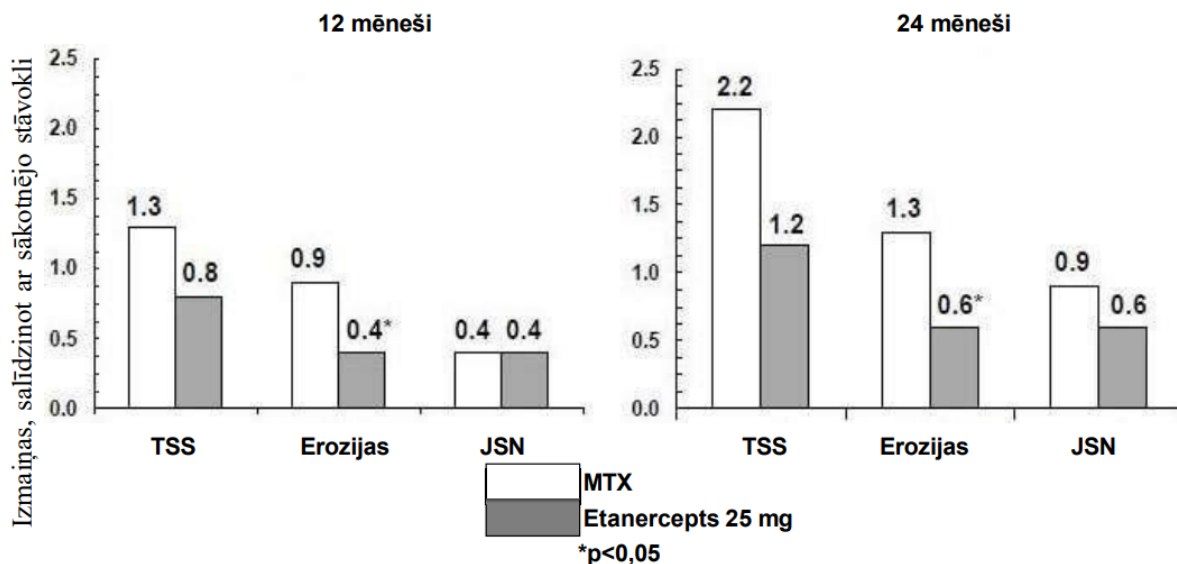
Aptuveni 15% pacientu, kuri saņēma etanerceptu, sasniedza ACR 70 atbildes reakciju 3. un 6. mēnesī, salīdzinot ar mazāk nekā 5% pacientu placebo grupā. Pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, klīnisku atbildes reakciju parasti novēroja 1–2 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas, un gandrīz vienmēr novēroja to laikā līdz 3 mēnešiem. Tika konstatēta no devas atkarīga atbildes reakcija – rezultāti pēc 10 mg devas lietošanas bija labāki par rezultātiem pēc placebo lietošanas, bet sliktāki nekā rezultāti pēc 25 mg devas lietošanas. Etanercepts bija nozīmīgi labāks par placebo pēc visiem ACR kritēriju komponentiem, kā arī pēc citiem reimatoīdā artrīta slimības aktivitātes rādītājiem, kas nav iekļauti ACR atbildes reakcijas kritērijos, piemēram, rīta stīvuma). Pētījuma laikā ik pēc 3 mēnešiem tika aizpildīta Veselības novērtējuma anketa (HAQ) (*Health Assessment Questionnaire*), kas ietvēra invaliditātes, vitalitātes, psihiskās veselības, vispārējā veselības stāvokļa un ar artrītu saistītā veselības stāvokļa apakšsadaļas. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar etanerceptu, salīdzinājumā ar kontrolgrupas pacientiem pēc 3 un 6 mēnešiem rezultāti uzlabojās visās HAQ apakšsadaļās. Pēc etanercepta lietošanas pārtraukšanas artrīta simptomi mēneša laikā parasti atkārtojās. Pamatojoties uz atklāto pētījumu rezultātiem, atkārtota etanercepta terapijas uzsākšana pēc līdz pat 24 mēnešu pārtraukšanas izraisīja tādu pašu atbildes reakciju kā pacientiem, kuri etanerceptu lietoja bez pārtraukuma. Nepārtrauktu, ilgstošu atbildes reakciju līdz pat 10 gadiem novēroja atklātos pētījuma pagarinājumos, ja pacienti saņēma etanerceptu bez pārtraukuma.

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

saglabājās pētījuma 2. gadā.

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

Radioloģiski apstiprināta slimības progresēšana: etanercepta un metotreksāta salīdzinājums pacientiem ar <3 gadus ilgu RA



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

Pacientiem kombinētās etanercepta un metotreksāta terapijas grupā bija būtiski lielākas ACR 20, ACR 50 un ACR 70 atbildes reakcijas un DAS un HAQ punktu skaita palielināšanās gan 24. nedēļā, gan 52. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem no jebkuras monoterapijas grupas (rezultāti attēloti tabulā zemāk).

Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas etanercepta un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju.

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

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

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

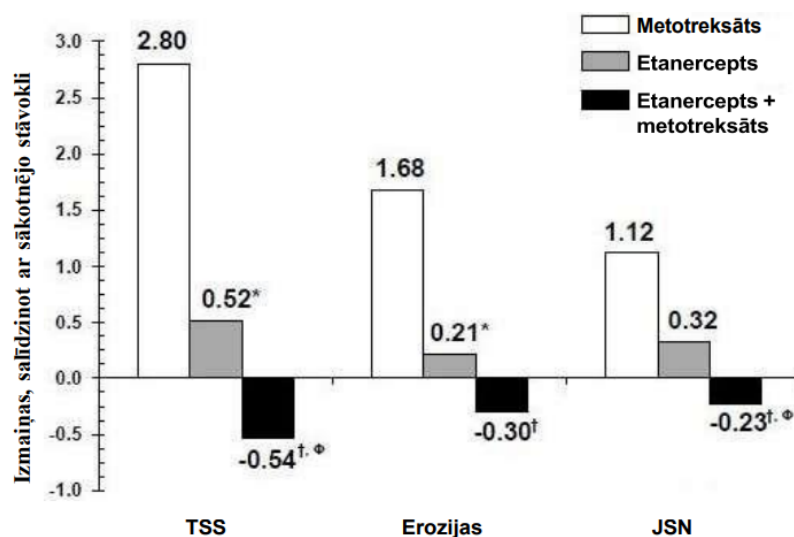
b: slimības aktivitātes punktu skaitam (DAS) (*Disease Activity Score*) norādītas vidējās vērtības.

c: remisija ir definēta kā DAS<1,6.

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

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

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



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

† = p<0,05, salīdzinot etanerceptu + metotreksātu ar metotreksātu un φ = p<0,05, salīdzinot

etanerceptu + metotreksātu ar etanerceptu.

Arī pēc 24 mēnešiem novēroja nozīmīgas etanercepta un metotreksāta kombinācijas priekšrocības, salīdzinot ar etanercepta monoterapiju vai metotreksāta monoterapiju. Līdzīgi nozīmīgas etanercepta monoterapijas priekšrocības salīdzinājumā ar metotreksāta monoterapiju novēroja arī pēc 24 mēnešiem.

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

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

Pieaugušie pacienti ar psoriātisku artrītu

Etanercepta efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā 205 pacientiem ar psoriātisku artrītu. Pacienti bija vecumā no 18 līdz 70 gadiem, ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 3 pietūkušas locītavas un ≥ 3 sāpīgas locītavas), kas izpaudās kā vismaz viena no šādām formām: (1) skartas distālās starpfalangu locītavas (*distal interphalangeal – DIP*); (2) poliartikulārs artrīts (reimatoīdo mezgliņu trūkums un psoriāze); (3) *arthritis mutilans*; (4) asimetrisks psoriātisks artrīts vai (5) spondilītam līdzīgas ankilozes. Pacienti novēroja arī perēkļveida psoriāzi ar mērķa bojājumu ≥ 2 cm diametrā.

Pacienti bija iepriekš ārstēti ar NPL (86%), SMPL (80%) un kortikosteroīdiem (24%). Pacienti, kuri saņēma metotreksāta terapiju (stabili ≥ 2 mēnešus), varēja turpināt stabilas metotreksāta devas ≤ 25 mg/nedēļā lietošanu. Etanercepta 25 mg (pamatojoties uz devu noteikšanas pētījumiem reimatoīdā artrīta pacientiem) vai placebo devas tika ievadītas subkutāni divas reizes nedēļā 6 mēnešus. Dubultaklā pētījuma beigās pacienti varēja piedalīties ilgtermiņa atklātā pētījuma pagarinājumā ar kopējo ilgumu līdz 2 gadiem.

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

Psoriātiskā artrīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

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

^a 25 mg etanercepta subkutāni divas reizes nedēļā.

^b $p < 0,001$, etanercepts salīdzinājumā ar placebo.

^c $p < 0,01$, etanercepts salīdzinājumā ar placebo.

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

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

Vidējās (SK) izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā gada laikā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem

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

SK=standarta kļūda.

^a $p = 0,0001$.

Etanercepts dubultaklajā periodā uzlaboja fiziskās funkcijas, un šis labvēlīgais rezultāts saglabājās, lietojot terapiju ilglaicīgi laika posmā līdz 2 gadiem.

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

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

Pieaugušie pacienti ar ankilozejošu spondilītu

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

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

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

Ankilozejošā spondilīta pacientu atbildes reakcijas placebo kontrolētā pētījumā

Ankilozejošā spondilīta atbildes reakcija	Pacientu procentuālais īpatsvars	
	Placebo n=139	Etanercepts n=138
ASAS 20		
2 nedēļas	22	46 ^a
3 mēneši	27	60 ^a
6 mēneši	23	58 ^a
ASAS 50		
2 nedēļas	7	24 ^a
3 mēneši	13	45 ^a
6 mēneši	10	42 ^a
ASAS 70		
2 nedēļas	2	12 ^b
3 mēneši	7	29 ^b
6 mēneši	5	28 ^b

^a: $p < 0,001$, etanercepts salīdzinājumā ar placebo.

^b: $p = 0,002$, etanercepts salīdzinājumā ar placebo.

Starp ankilozejošā spondilīta pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, klīniskā atbildes reakcija tika novērota jau pirmās vizītes laikā (2 nedēļas), un tā saglabājās 6 terapijas mēnešu laikā. Atbildes reakcijas pacientiem, kuri dalības sākumā saņēma vai nesaņēma papildu terapiju, bija līdzīgas.

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

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

Pieaugušie pacienti ar neradiogrāfisku aksiālo spondiloartrītu

1. pētījums

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

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

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

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

*Daži pacienti nesniedza pilnīgu informāciju par katru mērķa kritēriju.

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

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

^a: p<0,001, ^b: <0,01 un ^c: <0,05, attiecīgi starp etanerceptu un placebo.

Pēc 12 terapijas nedēļām tika konstatēta statistiski būtiska Kanādas spondiloartrīta pētniecības konsorcijs (SPARCC) (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) rādītāju uzlabošanās iliosakrālajā locītavā (ISL), ko noteica ar KMR pacientiem, kuri saņēma etanerceptu. Pielāgotā vidējā izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju bija 3,8 etanercepta pacientu grupā (n=95), salīdzinot ar 0,8 placebo pacientu grupā (n=105) (p<0,001). Pēc 104 terapijas nedēļām SPARCC rādītāju uzlabošanās, ko noteica ar KMR visiem etanercepta lietotājiem, vidējā izmaiņa attiecībā pret sākotnējo rādītāju bija 4,64 ISL (n=153) un 1,40 mugurkaulam (n=154).

Etanercepta terapijas grupā konstatēja statistiski būtiski lielāku uzlabošanos attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem līdz 12. terapijas nedēļai salīdzinājumā ar placebo pacientu grupu vairumā ar veselību saistītos dzīves kvalitātes un fiziskās funkcijas novērtējumā, tai skaitā Bāta ankilozejošā spondilīta funkcionālajā indeksā (BASFI) (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D vispārējā veselības stāvokļa novērtējumā (*EuroQol 5D Overall Health State Score*) un SF-36 fizisko elementu novērtējumā (*SF-36 Physical Component Score*).

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

2. pētījums

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

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

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

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

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

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

Pieaugušie pacienti ar perēkļveida psoriāzi

Etanerceptu pacientiem iesaka lietot, kā norādīts 4.1. apakšpunktā. Pacienti, kuriem “nenovēro atbildes

reakciju” attiecīgajā populācijā, ir pacienti ar nepietiekamu atbildes reakciju (PASI <50 vai PGA mazāks nekā “labs”) vai tie, kuriem terapijas laikā slimības pasliktinājās un kuri saņēma adekvātu devu pietiekami ilgu laiku, lai varētu novērtēt atbildes reakciju uz vismaz vienu no trim galvenajām pieejamajām sistēmiskajām terapijām.

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

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

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

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

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

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

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

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

* $p \leq 0,0001$, salīdzinot ar placebo.

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

^b Dermatologa statisks vispārējais novērtējums DSGA (*Dermatologist Static Global Assessment*). "Izzudis" vai "gandrīz izzudis" ir definēts kā 0 vai 1 skalā no 0 līdz 5 punktiem.

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

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

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

4. pētījuma 12. nedēļā grupā, kurā tika lietots etanercepts, bija lielāks pacientu ar PASI 75 procentuālais īpatsvars (38%) nekā grupā, kurā tika lietots placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pacientiem, kuri visu pētījumu saņēma 50 mg vienu reizi nedēļā, efektivitātes atbildes reakcijas turpināja uzlaboties līdz 71%, 24. nedēļā sasniedzot PASI 75.

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

Klīnisko pētījumu datu analīze neatklāja nekādus slimību raksturojošos parametrus, kas ārstiem palīdzētu izvēlēties piemērotāko dozēšanas shēmu (periodisku vai nepārtrauktu). Līdz ar to, izvēloties

par labu periodiskai vai nepārtrauktai terapijai, ārstam ir jāizvērtē stāvoklis un jāņem vērā konkrētā pacienta vajadzības.

Antivielas pret etanerceptu

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

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

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

Pētījuma 1. daļā klīnisku atbildes reakciju konstatēja 51 no 69 pacientiem (74%), un šie pacienti tika iekļauti pētījuma 2. daļā. Pētījuma 2. daļā slimības paasinājums radās 6 no 25 pacientiem (24%), kuri turpināja lietot etanerceptu, salīdzinot ar 20 pacientiem no 26 (77%) placebo grupā ($p=0,007$). No 2. daļas sākuma vidējais paasinājuma rašanās laiks pacientiem, kuri lietoja etanerceptu, bija ≥ 116 dienas, bet placebo grupas pacientiem – 28 dienas. No pacientiem, kuriem pēc 90 dienām bija konstatēta klīniska atbildes reakcija un kuri uzsāka dalību pētījuma 2. daļā, dažiem pacientiem, kuri turpināja saņemt etanerceptu, uzlabošanās turpinājās no 3. mēneša līdz pat 7. mēnesim, savukārt tiem, kuri saņēma placebo, uzlabojums netika konstatēts.

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

Etanercepta monoterapijas ($n=103$), etanercepta un metotreksāta kombinācijas ($n=294$) vai metotreksāta monoterapijas ($n=197$) ilgtermiņa drošums tika vērtēts 3 gadu laikā, analizējot datus par 594 reģistrā novērotiem pediatriskiem pacientiem ar juvenīlo idiopātisko artrītu vecumā no 2 līdz 18 gadiem, 39 no tiem bija vecumā no 2 līdz 3 gadiem. Kopumā par infekcijām biežāk tika ziņots pacientiem, kuri saņēma etanerceptu, salīdzinot ar metotreksātu monoterapijā (3,8 % pret 2,0 %), kā arī ar etanercepta lietošanu saistītās infekcijas bija smagākas.

Citā atklātā, vienas grupas pētījumā ($n=127$) 60 pacienti ar ilgstošu oligoartrītu (IO) (15 pacienti vecumā no 2 līdz 4 gadiem, 23 pacienti vecumā no 5 līdz 11 gadiem un 22 pacienti vecumā no 12 līdz 17 gadiem), 38 pacienti ar entezītu saistīto artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) un 29 pacienti ar psoriātisko artrītu (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) tika ārstēti ar etanerceptu, 12 nedēļas katru

nedēļu ievadot 0,8 mg/kg devu (maksimāli līdz 50 mg vienā devā). Vairumam no visu JIA apakštipu pacientiem rādītāji atbilda ACR Pedi 30 kritērijiem un tika novērota klīniska uzlabošanās attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem, piemēram, jutīgo locītavu skaits un ārsta vispārējais novērtējums. Drošuma profils atbilda novērojumiem citos JIA pētījumos.

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

Drošuma profils atbilda novērojumiem pamatpētījumā.

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

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

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

Pacienti saņēma 0,8 mg/kg etanercepta (līdz 50 mg) vai placebo vienu reizi nedēļā 12 nedēļas. 12. nedēļā pozitīvi reaģējušo pacientu (piemēram, PASI 75) daudzums grupā, kurā pēc randomizācijas tika lietots etanercepts, bija lielāks nekā grupā, kurā pēc randomizācijas tika lietots placebo.

Perēklainās psoriāzes rezultāti pediatriem pacientiem pēc 12 nedēļām

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

Saīsinājums: sPGA statists ārsta vispārējais novērtējums.

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

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

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

Pēc iepriekš tekstā aprakstītā 48 nedēļas ilgā pētījuma etanercepta ilgtermiņa drošums un efektivitāte, to lietojot 0,8 mg/kg (līdz 50 mg) vienu reizi nedēļā, tika izvērtēta atklātā pētījuma pagarinājumā 181 bērnam ar perēkļveida psoriāzi laika periodā līdz 2 gadiem. Etanerceptu ilgstošas lietošanas pieredze bija salīdzināma ar sākotnējo 48 nedēļas ilgo pētījumu, un jauni ar zāļu drošumu saistīti dati netika atklāti.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās

Etanercepts lēni uzsūcas no subkutānās injekcijas vietas pēc vienreizējas devas ievadīšanas, maksimālo koncentrāciju serumā sasniedzot aptuveni pēc 48 stundām. Absolūtā biopieejamība ir 76%. Lietojot zāles divas reizes nedēļā, paredzams, ka līdzsvara koncentrācija būs apmēram 2 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas ievadīšanas. Pēc vienreizējas 25 mg etanercepta subkutānas ievadīšanas vidējā maksimālā koncentrācija serumā veseliem brīvprātīgiem bija $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, laukums zem līknes bija $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Vidējās seruma koncentrācijas līdzsvara stāvoklī ar etanerceptu 50 mg vienu reizi nedēļā ($n=21$) un etanerceptu divas reizes nedēļā ($n=16$) ārstētiem RA pacientiem bija attiecīgi C_{max} 2,4 mg/l un 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l un 1,4 mg/l, un parciālais AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ un $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$. Atklātā, vienas devas, divu veidu terapiju, krusteniskā pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tika konstatēts, ka etanercepta 50 mg/ml vienreizēja injekcija ir bioekvivalenta divām vienlaicīgi ievadītām 25 mg/ml injekcijām.

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

Izkliede

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

Eliminācija

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

Nav būtiskas farmakokinētikas atšķirības sievietēm un vīriešiem.

Linearitāte

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

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Bērni ar juvenīlu idiopātisku artrītu

Pētījumā par etanercepta lietošanu poliartikulāras norises juvenīla idiopātiska artrīta ārstēšanai 69 pacienti (4–17 gadus veci) 3 mēnešus lietoja 0,4 mg/kg etanercepta divas reizes nedēļā.

Koncentrācijas serumā bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar reimatoīdu artrītu.

Vismazākajiem bērniem (4 gadus veciem) bija samazināts klīrenss (palielināts klīrenss, ja rēķina pēc ķermeņa masas), salīdzinot ar vecākiem bērniem (12 gadus veciem) un pieaugušajiem. Lietošanas simulācija liecina, ka vecākiem bērniem (10-17 gadus veciem) koncentrācija serumā būs gandrīz tāda pati kā pieaugušajiem, mazākiem bērniem tā būs izteikti zemāka.

Bērni ar perēkļveida psoriāzi

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Etanercepta toksikoloģijas pētījumos devas ierobežojuma vai mērķa orgānu toksicitāte nav konstatēta. Pēc vairāku *in vitro* un *in vivo* pētījumu veikšanas konstatēts, ka etanerceptam nepiemīt genotoksiska iedarbība. Etanercepta pētījumi un standarta fertilitātes un postnatālā toksiskuma novērtēšana netika veikta, jo grauzējiem izveidojās neitralizējošās antivielas.

Etanercepts pelēm un žurkām neizraisīja nāvi vai izteiktas toksicitātes pazīmes pēc vienreizējas subkutānas 2 000 mg/kg vai vienreizējas intravenozas 1 000 mg/kg devas ievadīšanas. Etanercepts neizraisīja devu ierobežojumu vai mērķa orgānu toksicitāti Makaka sugas pētiņiem pēc 15 mg/kg devas subkutānas ievadīšanas divas reizes nedēļā 4 vai 26 nedēļas bez pārtraukuma, kas atbilstoši AUC radīja 27 reizes lielāku zāļu koncentrāciju serumā nekā cilvēkam pēc ieteicamās 25 mg devas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs citrāts
Nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Glicīns
Saharoze
Nātrijs hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirces vai pildspalvveida šļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Fubelv 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šļirce izgatavota no dzidra 1. klases stikla ar 27. kalibra nerūsējoša tērauda adatu ar stingru adatas aizsargu un ar FluroTec pārklātu brombutilgumijas aizbāzni, un satur 0,5 ml šķīduma.

Fubelv pieejams iepakojumos, kas satur 4 pilnšļirces, iepakojumos, kas satur 12 pilnšļirces, vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 8 pilnšļirces (2 iepakojumi ar 4 pilnšļircēm) un vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 24 pilnšļirces (2 iepakojumi ar 12 pilnšļircēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Šļirce izgatavota no dzidra 1. klases stikla ar 27. kalibra nerūsējoša tērauda adatu ar stingru adatas aizsargu un ar FluroTec pārklātu brombutilgumijas aizbāzni, un satur 1 ml šķīduma.

Fubelv pieejams iepakojumos, kas satur 4 pilnšļirces, un iepakojumos, kas satur 12 pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pildspalvveida pilnšļirce, kas satur Fubelv pilnšļirci. Šļirce pildspalvveida šļirces iekšpusē ir izgatavota no dzidra 1. klases stikla ar 27. kalibra nerūsējoša tērauda adatu ar stingru adatas aizsargu un ar FluroTec pārklātu brombutilgumijas aizbāzni un satur 1 ml šķīduma.

Fubelv pieejams iepakojumos, kas satur 4 pildspalvveida pilnšļirces, un iepakojumos, kas satur 12 pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē un 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

Pirms injicēšanas Fubelv vienreizējās lietošanas pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 30 minūtes). Šķīdumu nedrīkst sildīt nekādā citā veidā. Tad to vajadzētu izlietot nekavējoties. Kamēr pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, adatas uzgalis nav jānoņem. Šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam, bezkrāsainam līdz dzeltenam, un tas var saturēt sīkas baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pirms injicēšanas Fubelv vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircei jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (apmēram 30 minūtes). Kamēr pildspalvveida pilnšļirce sasniedz istabas temperatūru, adatas aizsargs nav jānoņem. Skatoties kontroles lodziņā, redzamajam šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam, bezkrāsainam līdz dzeltenam, un tas var saturēt sīkas baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas.

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms etanercepta lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar kompetento nacionālo iestādi ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā par komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas modalitātēm un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir samazināt nopietnu infekciju risku.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā etanercepts tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri, domājams, parakstīs etanerceptu, ir pieejami/viņiem tiek nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

Pacienta kartīte

- Etanercepta terapija var palielināt infekcijas risku
- Šī drošuma apsvēruma pazīmes vai simptomi un kad meklēt veselības aprūpes speciālista palīdzību
- Etanercepta parakstītāja kontaktinformācija

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

25 MG PILNŠĻIRČU KARTONA KĀRBA – Iepakojumi pa 4 un 12

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fubelv 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanerceptum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, glicīns, saharoze, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces

12 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pilnšlirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2023/001 4 pilnšlirces
EU/1/26/2023/002 12 pilnšlirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Fubelv 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

25 MG PILNŠĻIRČU IEKŠĒJĀ KARTONA KĀRBA (bez blue box) vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa – 12 vai 4 pilnšļirces

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fubelv 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanerceptum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija citrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, glicīns, saharoze, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

12 pilnšļirces

4 pilnšļirces

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2023/008 24 (2 iepakojumi ar 12 pilnšļircēm)

EU/1/26/2023/003 8 (2 iepakojumi ar 4 pilnšļircēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Fubelv 25 mg

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

25 MG PILNŠĻIRČU ĀRĒJĀ KARTONA KĀRBA (ar blue box) vairāku kastīšu iepakojums – 24 (2x12 pilnšļirces) vai 8 (2x4 pilnšļirces)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fubelv 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanerceptum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 25 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, glicīns, saharoze, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Vairāku kastīšu iepakojums: 24 (2 iepakojumi ar 12 pilnšļircēm)

Vairāku kastīšu iepakojums: 8 (2 iepakojumi ar 4 pilnšļircēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2023/008 24 (2 iepakojumi ar 12 pilnšļircēm)

EU/1/26/2023/003 8 (2 iepakojumi ar 4 pilnšļircēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Fubelv 25 mg

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE (25 MG PILNŠĻIRCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Fubelv 25 mg injekcija
etanerceptum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

50 MG PILNŠĻIRČU KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
etanerceptum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, glicīns, saharoze, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pilnšļirces

12 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2023/004 4 pilnšļirces

EU/1/26/2023/005 12 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Fubelv 50 mg

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE (50 mg PILNŠĻIRCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Fubelv 50 mg injekcija
etanerceptum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**50 MG PILNŠĻIRČU KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
etanerceptum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, glicīns, saharoze, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

4 pildspalvveida pilnšļirces

12 pildspalvveida pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Informāciju par alternatīviem uzglabāšanas apstākļiem skatīt lietošanas instrukcijā.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2023/006 4 pildspalvveida pilnšļirces

EU/1/26/2023/007 12 pildspalvveida pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Fubelv 50 mg

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE (50 mg PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Fubelv 50 mg injekcija
etanerceptum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Fubelv 25 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *etanerceptum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts izsniegs Jums arī pacienta kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Fubelv un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Fubelv un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fubelv lietošanas
3. Kā lietot Fubelv
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fubelv
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas pamācība

1. Kas ir Fubelv un kādam nolūkam to lieto

Fubelv satur aktīvo vielu etanerceptu.

Fubelv ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Šīs zāles darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma) Fubelv var lietot:

- vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta** (autoimūns traucējums, kas galvenokārt ietekmē locītavas),
- **psoriātiska artrīta** (iekaisīgā artrīta veids, kas var ietekmēt jebkuru ķermeņa locītavu),
- smaga **aksālā spondiloartrīta** (hroniska iekaisīgā artrīta veids, kas ietekmē mugurkaulu un/vai ileosakrālās locītavas), tai skaitā **ankilējošā spondilīta** (artrīta veids, kas ietekmē mugurkaulu),
- vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** (piepacelti, sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas) ārstēšanai.

Katrā gadījumā Fubelv parasti lieto tad, kad citi plaši lietotie ārstniecības līdzekļi izrādījušies nepietiekami efektīvi vai nepiemēroti.

Reimatoīdā artrīta gadījumā šīs zāles parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan tās var lietot arī vienas pašas, ja ārstēšana ar metotreksātu nav Jums piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Fubelv var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un

uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas darbības.

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuriem ietekmētas vairākas locītavas, šīs zāles var uzlabot spēju veikt ikdienas darbības.

Pacientiem ar **vairākām simetriski sāpīgām vai pietūkušām locītavām** (piem., plaukstu, plaukstu locītavu un pēdu), šīs zāles var palēnināt slimības izraisītos šo locītavu strukturālos bojājumus.

Fubelv tiek parakstītas arī šeit minēto slimību ārstēšanai bērniem un pusaudžiem.

- Tālāk norādīto **juvenilā idiopātiskā artrīta** veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem ārstēšana ar metotreksātu izrādījusies nepietiekami efektīva vai nepiemērota:
 - **poliartrīts** (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
 - **psoriātiskais artrīts** pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, ja citi plaši izmantotie ārstniecības līdzekļi izrādījušies nepietiekami efektīvi vai nepiemēroti;
- smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem nav konstatēta pietiekama atbildes reakcija uz fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām (vai to nepanesība).

2. Kas Jums jāzina pirms Fubelv lietošanas

Nelietojiet Fubelv šādos gadījumos

- Ja Jums vai Jūsu aprūpējamajam bērnam ir **alerģija pret etanerceptu** vai kādu citu (6. punktā minēto) Fubelv **sastāvdaļu**. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Fubelv lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Ja Jums vai bērnam ir **smaga asins infekcija**, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šābu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- Ja Jums vai bērnam ir **jebkāda veida infekcija**. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fubelv lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama nozīmīga operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar šīm zālēm.
- **Infekcijas/cukura diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs esat slimojis vai bērns ir slimojis ar recidivējošām infekcijām, cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam par visiem nesenajiem braucieniem ārpus Eiropas reģiona. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas par infekciju liecinoši simptomi, piemēram,

drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs esat pārtraucis vai bērns ir pārtraucis lietot Fubelv.

- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri ārstēti ar Fubelv, ārsts pirms ārstēšanas ar šīm zālēm uzsākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas var ietvert rūpīgu informācijas par līdzšinējo veselības stāvokli apkopošanu, krūškurvja rentgenoloģiskos izmeklējumus un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu pacienta kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kurš ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdenums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs kādreiz esat slimojis vai bērns kādreiz ir slimojis ar B hepatītu. Ārstam, pirms Jums vai bērnam tiek uzsākta ārstēšana ar šīm zālēm, jāpārliedz, ka Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcijas. Ārstēšana ar Fubelv var atkārtoti izraisīt B hepatītu pacientiem, kuri kādreiz bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc šo zāļu lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Infekcijai pasliktinoties, ārstam var būt jānovēro ārstēšana ar šīm zālēm.
- **Asins slimības:** nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums. Šādi simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins slimībām, kuru dēļ Fubelv lietošana var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai šīs zāles ir piemērots ārstniecības līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi sastrēguma sirds mazspēja (kad sirds muskulis nesūknē asinis tik labi, cik vajadzētu), jo tādā gadījumā šīs zāles jālieto piesardzīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē šīs zāles, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai jebkāds cits audzējs. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto šīs zāles, var būt paaugstināts limfomas vai cita audzēja attīstības risks. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši etanerceptu vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā etanercepts, ir attīstījušies audzēji, tai skaitā neparasti audzēju veidi, kuru rezultātā dažreiz iestājas nāve. Dažiem pacientiem, kuri lietojuši Fubelv, ir attīstījušies ādas vēzis. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam šo zāļu lietošanas laikā ir saskare ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** šīs zāles nedrīkst lietot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz ir pārmērīgi lietojis alkoholu.
- **Vegnara granulomatoze:** šīs zāles nav ieteicams lietot Vegnara granulomatozes (reta iekaisīga slimība) ārstēšanai. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu aprūpē esošajam bērnam ir Vegnara granulomatoze.
- **Pret diabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir diabēts vai Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var izlemt, vai Jums vai bērnam šo zāļu lietošanas laikā jālieto mazāk pret diabēta zāļu.

Bērni un pusaudži

- **Vakcinācija:** ja iespējams, jānodrošina, ka bērnam pirms Fubelv lietošanas ir veiktas visas

vakcīnas. Šo zāļu lietošanas laikā nedrīkst veikt dažas vakcīnas, piemēram, iekšķīgi lietojamo poliomielīta vakcīnu. Pirms Jums vai bērnam tiek ievadīta jebkāda vakcīna, informējiet ārstu.

Fubelv nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

Fubelv nedrīkst lietot ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu slimojošiem bērniem līdz 2 gadu vecumam, bērniem līdz 12 gadu vecumam, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts vai psoriātiskais artrīts, vai ar psoriāzi slimojošiem bērniem līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Fubelv

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat, esat lietojis vai varētu lietot vai bērns lieto, ir lietojis vai varētu lietot jebkādas citas zāles (tai skaitā sulfasalazīnu), tai skaitā zāles, ko nav parakstījis ārsts.

Jūs vai bērns **nedrīkst** lietot Fubelv kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Fubelv grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Fubelv, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā gadījumos, kad māte grūtniecības laikā bija saņēmusi etanerceptu, konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits salīdzinājumā ar mātēm, kuras nebija saņēmušas šīs zāles vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet nav ziņots par kādu konkrētu iedzimto defektu veidu. Citā pētījumā tika konstatēts, ka, mātei grūtniecības laikā lietojot etanerceptu, iedzimtu defektu risks nepalielinājās. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamos riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Fubelv terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Fubelv lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Fubelv lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Fubelv satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Fubelv

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums šķiet, ka Fubelv iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana pieaugušajiem

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts
Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Fubelv injekciju veikšanas biežumu.

Perēķļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā, bet pēc tam 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Fubelv un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Nekonstatējot Fubelv ietekmi uz Jūsu slimību pēc 12 nedēļām, ārsts Jums, iespējams, tiks pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Deva un lietošanas biežums bērniem vai pusaudžiem ir atkarīgs no ķermeņa masas un slimības. Ārsts noteiks pareizo devu bērnam un parakstīs atbilstošu etanercepta stiprumu.

Fubelv nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

Ir pieejamas citas etanerceptu saturošas zāles ar bērniem paredzētām zāļu formām.

Poliartīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kuri sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg etanercepta uz vienu ķermeņa masas kilogramu (maksimāli 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg etanercepta uz vienu ķermeņa masas kilogramu (maksimāli 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kuri ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg etanercepta uz vienu ķermeņa masas kilogramu (maksimāli 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Nekonstatējot ietekmi uz bērna stāvokli pēc 12 nedēļām, ārsts, iespējams, tiks pārtraukt lietot šīs zāles.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Fubelv ievada zemādas injekcijas veidā (subkutāni).

Detalizēti norādījumi par Fubelv sagatavošanu un injicēšanu atrodami 7. punktā “Lietošanas pamācība”.

Šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā(-s) nedēļas dienā(-ās) jālieto Fubelv, varētu palīdzēt ierakstu veikšana dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Fubelv vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Fubelv vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), **nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu**. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis injicēt Fubelv

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, injicējiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā(-s) dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā

dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Fubelv

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Fubelv vairs neinjicējiet. **Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.**

- Apgrūtināta rīšana un elpošana
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (piepacelti sarkani vai blāvi, parasti niezoši, izsitumi uz ādas)

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju pret šīm zālēm, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja pamanāt jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, piemēram, augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, piemēram, asiņošana, asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, piemēram, nejutīgums vai tirpšana, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, piemēram, nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža** pazīmes: audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, tai skaitā ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas samazināšanās, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), nepārejošs klepus, sabiezējumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), kā, piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- **Sarkanās vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, nepārejoši izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes vai nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta,

vai nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt ar letālu iznākumu) blakusparādības. Konstatējot jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās etanercepta blakusparādības sakārtotas šādās grupās sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās rodas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakciju nesen izmantotā injekcijas vietā) un galvassāpes.
- **Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Alerģiskas reakcijas; drudzis; nieze; antivielu veidošanās pret normāliem audiem (autoantivielu veidošanās).
- **Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Nopietnas infekcijas (tai skaitā pneimoniya, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leikocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži); vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tai skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leukēmija (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; sarkanā vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čūlošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
Kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka

herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas; pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms); B hepatīta atkārtošanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Fubelv

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pilnšļirces pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Uzglabāt pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Fubelv ārpus ledusskapja var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Fubelv jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Fubelv izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Fubelv jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet šķīdumu šļircē. Šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam, bezkrāsainam līdz dzeltenam, un tas var saturēt sīkas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Šāds izskats ir normāls. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiat farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fubelv satur

- Aktīvā viela ir etanercepts. Katra pilnšļirce satur 25 mg vai 50 mg etanercepta.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, glicīns, saharoze, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.

Fubelv ārējais izskats un iepakojums

Fubelv ir pieejams pilnšļircēs, kas satur dzidru līdz opalescējošu, bezkrāsainu līdz dzeltenu šķīdumu injekcijām.

Fubelv 25 mg pieejams iepakojumos pa 4, 12 pilnšļircēm, vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 2 iepakojumus ar 4 pilnšļircēm un vairāku kastīšu iepakojumos, kas satur 2 iepakojumus ar 12 pilnšļircēm.

Fubelv 50 mg pieejams iepakojumos, kas satur 4 vai 12 pilnšļirces. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Österreich

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

7. Lietošanas pamācība

Šajā punktā ir šādi apakšpunkti:

Ievads

1. solis: sagatavošanās injekcijai
2. solis: injekcijas vietas izvēle
3. solis: Fubelv šķīduma injicēšana
4. solis: materiālu likvidēšana

Turpmāk dotie norādījumi paskaidro, kā sagatavot un injicēt Fubelv. Izlasiet lietošanas pamācību pirms Fubelv lietošanas uzsākšanas un katru reizi, kad atjaunojat savu receptu zāļu krājumus. Iespējams, ka ir pieejama jauna informācija.

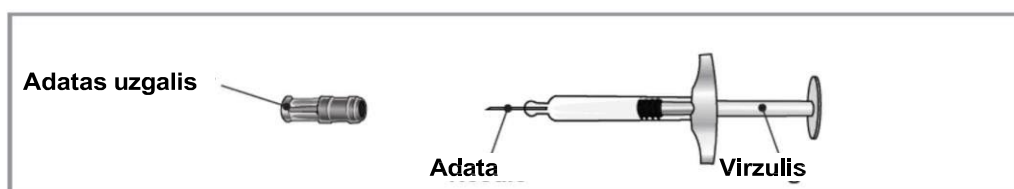
- Nemēģiniet sev veikt injekciju, ja ārsts vai medmāsa nav parādījusi, kā tā veicama.

Šķīdumu pirms lietošanas nedrīkst jaukt kopā ar citām zālēm.

Iepakojumā nav:

- spirta tampona;
- marles tampona un plāksterā;
- trauka asu priekšmetu izmešanai.

Ierīces daļas



1.solis: sagatavošanās injekcijai

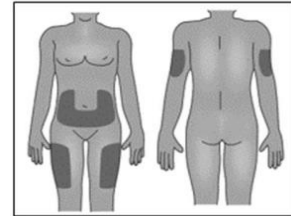
Atrodiet labi apgaismotu, tīru, līdzenu virsmu un novietojiet uz tās visu nepieciešamo aprīkojumu.

1. No ledusskapja izņemiet kastīti ar pilnšļircēm un novietojiet to uz līdzenas virsmas. Izņemiet vienu pilnšļirci un novietojiet uz izvēlētās virsmas. Nekratiet Fubelv pilnšļirci. Ievietojiet kārbu ar atlikušajām pilnšļircēm atpakaļ ledusskapī.
Norādījumus par Fubelv uzglabāšanu skatiet 5. punktā. Ja Jums ir kādi jautājumi par uzglabāšanu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai saņemtu sīkāku informāciju.
2. Pārbaudiet šķīdumu
 - Aplūkojiet zāles caur šļirces korpusu.
 - Zālēm jābūt dzidrām līdz opalescējošām, bezkrāsainām līdz dzeltenām, un tās var saturēt sīkas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas.
 - Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš.
3. Ļaujiet zālēm sasilt līdz istabas temperatūrai:
Izņemiet vienu pilnšļirci no ledusskapī uzglabātās kartona kārbas un pirms injicēšanas 15 līdz 30 minūtes atstādiet istabas temperatūrā.
Tas ir svarīgi, lai zāles būtu vieglāk un ērtāk injicēt.
 - Nenoņemiet adata uzgali līdz brīdim, kad esat gatavs veikt injekciju.
 - Šķīduma uzsildīšanai nelietojiet siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni.
4. Salieciet kopā visus piederumus, kas nepieciešami injekcijas veikšanai. Tie ir spirta tamponi un vates tampons vai marle.
5. Nomazgājiet rokas ar siltu ūdeni un ziepēm.

2. solis: injekcijas vietas izvēle

1. Trīs ieteicamās injekcijas veikšanas vietas ir: 1) augšstilbu priekšpusē vidusdaļā, 2) vēders un 3) augšdelmu aizmugurējā daļa (skatīt 1. zīmējumu). Ja injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kura atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas. Ja injekciju sev veicat pats, neveiciet to augšdelma aizmugurējā daļā.
2. Katrai jaunai injekcijai jāizvēlas cita injekcijas vieta. Jauna injekcija jāveic vismaz 3 cm attālumā no iepriekšējās dūriena vietas. Injekciju nedrīkst veikt ādas apvidū, kas ir jutīgs, ar asinsizplūdumu (zilumu), apsārtumu vai sabiezējumu. Izvairieties no ādas apgabaliem ar rētām vai strijām (var būt lietderīgi pierakstīt iepriekš veikto injekciju vietu).
3. Ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet tieši paaugstinātos, biezus, sarkanos vai plēkšņainos ādas apvidos (psoriāzes izraisītos ādas bojājumos)

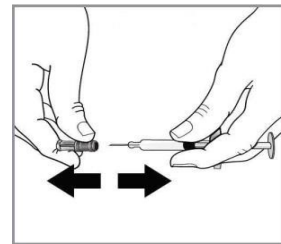
1. zīmējums



3. solis: šķīduma injicēšana

1. Veicot aplveida kustības, ar spirta tamponu notīriet vietu, kur paredzēts veikt injekciju. Līdz injekcijas veikšanas brīdim vairs **NEPIESKARIETIES** šai vietai.
2. Paņemiet pilnšļirci no līdzienās virsmas. Noņemiet adatas uzgali, stingri velkot to taisni prom no šļirces (skatīt 2. zīmējumu). **Adatas uzgala noņemšanas laikā negrieziet un nelokiet to, jo pretējā gadījumā var tikt sabojāta adata.**

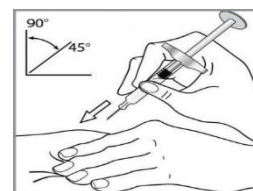
2. zīmējums



Noņemot adatas uzgali, adatas galā var parādīties šķīduma piliens; tas ir normāli. Nepieskarieties adatai vai neļaujiet tai saskarties ar citām virsmām. Nespiediet virzuli un nepieskarieties tam. Pretējā gadījumā ir iespējama šķīduma izplūšana.

3. Kad notīrītā ādas vieta ir nožuvusi, ar vienu roku izveidojiet ādas kroku un stingri turiet to. Ar otru roku turiet šļirci kā zīmuli.
4. Ar ātru, strauju kustību ieduriet adatu ādā visā garumā aptuveni 45° līdz 90° leņķī pret ādu (skatīt 3. zīmējumu). Ar laiku Jūs atradīsiet sev vispiemērotāko injicēšanas leņķi. Uzmanieties, lai neievadītu adatu ādā pārāk lēni vai ar spēku.

3. zīmējums



5. Kad adata ir pilnībā ievadīta ādā, atbrīvojiet satverto ādas kroku. Ar brīvo roku pieturiet šļirci pie pamatnes, lai to stabilizētu. Pēc tam spiediet virzuli un lēni, vienmērīgi injicējiet visu šķīdumu (skatīt 4. zīmējumu).

4. zīmējums

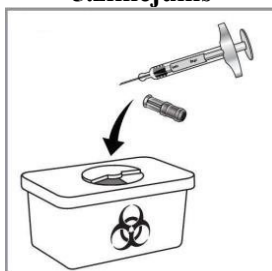


6. Kad šļirce ir tukša, uzmanīgi izvelciet adatu no ādas tai pašā leņķī, kādā tā tika ievadīta. Injekcijas vietā ir iespējama neliela asiņošana. Uz 10 sekundēm tai varat piespiest vates tamponu vai marli. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja nepieciešams, injekcijas vietu var pārklāt ar pārsēju

4.solis: materiālu likvidēšana

Pilnšļirce paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Šļirci un adatu NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nedrīkst lietot atkārtoti. NEKĀDĀ GADĪJUMĀ nelieciet adatai virsū uzgali. Adatu un šļirci izmetiet saskaņā ar ārsta, medmāsu vai farmaceita (5. zīmējums) norādījumiem.

5.zīmējums



Ja Jums ir jautājumi vai nepieciešama papildu informācija, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Fubelv 50 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *etanerceptum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts izsniegs Jums arī pacienta kartīti, kas satur svarīgu drošuma informāciju par to, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Fubelv un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jums vai Jūsu aprūpētajam bērnam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Fubelv un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Fubelv lietošanas
3. Kā lietot Fubelv
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Fubelv
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Lietošanas pamācība

1. Kas ir Fubelv un kādam nolūkam to lieto

Fubelv satur aktīvo vielu etanerceptu.

Fubelv ir zāles, kas sastāv no divām cilvēka olbaltumvielām. Tās kavē citas iekaisumu izraisošas olbaltumvielas aktivitāti organismā. Šīs zāles darbojas, atsevišķu slimību gadījumā samazinot iekaisumu.

Pieaugušajiem (no 18 gadu vecuma) Fubelv var lietot:

- vidēji smaga vai smaga **reimatoīdā artrīta** (autoimūns traucējums, kas galvenokārt ietekmē locītavas),
- **psoriātiska artrīta** (iekaisīgā artrīta veids, kas var ietekmēt jebkuru ķermeņa locītavu),
- smaga **aksālā spondiloartrīta** (hroniska iekaisīgā artrīta veids, kas ietekmē mugurkaulu un/vai ileosakrālās locītavas), tai skaitā **ankilējošā spondilīta** (artrīta veids, kas ietekmē mugurkaulu),
- vidēji smagas vai smagas **psoriāzes** (piepacelti, sarkani, zvīņaini plankumi uz ādas) ārstēšanai.

Katrā gadījumā Fubelv parasti lieto tad, kad citi plaši lietotie ārstniecības līdzekļi izrādījušies nepietiekami efektīvi vai nepiemēroti.

Reimatoīdā artrīta gadījumā šīs zāles parasti lieto vienlaicīgi ar metotreksātu, lai gan tās var lietot arī vienas pašas, ja ārstēšana ar metotreksātu nav Jums piemērota. Gan lietojot vienu pašu, gan kombinācijā ar metotreksātu, Fubelv var aizkavēt reimatoīdā artrīta izraisītos locītavu bojājumus un uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas darbības.

Psoriātiskā artrīta pacientiem, kuriem ietekmētas vairākas locītavas, šīs zāles var uzlabot spēju veikt ikdienas darbības.

Pacientiem ar **vairākām simetriski sāpīgām vai pietūkušām locītavām** (piem., plaukstu, plaukstu locītavu un pēdu), šīs zāles var palēnināt slimības izraisītos šo locītavu strukturālos bojājumus.

Fubelv tiek parakstītas arī šeit minēto slimību ārstēšanai bērniem un pusaudžiem.

- Tālāk norādīto juvenīlā idiopātiskā artrīta veidu ārstēšanai pacientiem, kuriem ārstēšana ar metotreksātu izrādījusies nepietiekami efektīva vai nepiemērota:
 - poliartrīts (pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors) un progresējošs oligoartrīts pacientiem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
 - psoriātiskais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk;
- ar entezītu saistītais artrīts pacientiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk, ja citi plaši izmantotie ārstniecības līdzekļi izrādījušies nepietiekami efektīvi vai nepiemēroti;
- smaga psoriāze pacientiem no 6 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir 62,5 kg vai vairāk un kuriem nav konstatēta pietiekama atbildes reakcija uz fototerapiju vai citām sistēmiskām terapijām (vai to nepanesība).

2. Kas Jums jāzina pirms Fubelv lietošanas

Nelietojiet Fubelv šādos gadījumos

- Ja Jums vai Jūsu aprūpējamajam bērnam ir **alerģija pret etanerceptu** vai kādu citu (6. punktā minēto) Fubelv **sastāvdaļu**. Ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet Fubelv lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Ja Jums vai bērnam ir **smaga asins infekcija**, ko sauc par sepsi, vai iespējama tās attīstība. Šābu gadījumā, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.
- Ja Jums vai bērnam ir **jebkāda veida infekcija**. Ja neesat pārliecināts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Fubelv lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Alerģiskas reakcijas:** ja Jums vai bērnam attīstās alerģiskas reakcijas, piemēram, spiediena sajūta krūtīs, sēkšana, reibonis vai izsitumi, pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- **Infekcijas/operācijas:** ja Jums vai bērnam attīstās jauna infekcija vai paredzama nozīmīga operācija, ārstam var būt nepieciešams novērot ārstēšanu ar šīm zālēm.
- **Infekcijas/cukura diabēts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs esat slimojis vai bērns ir slimojis ar recidivējošām infekcijām, cukura diabētu vai citām slimībām, kas paaugstina infekcijas risku.
- **Infekcijas/novērošana:** pastāstiet ārstam par visiem nesenajiem braucieniem ārpus Eiropas reģiona. Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas par infekciju liecinoši simptomi, piemēram,

drudzis, drebuļi vai klepus, nekavējoties informējiet ārstu. Ārsts var izlemt turpināt novērot Jūs vai bērnu attiecībā uz infekcijām pēc tam, kad Jūs esat pārtraucis vai bērns ir pārtraucis lietot Fubelv.

- **Tuberkuloze:** tā kā ir bijuši ziņojumi par tuberkulozi pacientiem, kuri ārstēti ar Fubelv, Jūsu ārsts pirms ārstēšanas ar šīm zālēm uzsāšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes pazīmju un simptomu. Tas var ietvert rūpīgu informācijas par līdzšinējo veselības stāvokli apkopošanu, krūškurvja rentgenoloģiskos izmeklējumus un tuberkulīna testu. Šo testu veikšana jāreģistrē Jūsu pacienta kartītē. Ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jums vai bērnam jebkad ir bijusi tuberkuloze vai ja Jums ir bijusi cieša saskarsme ar kādu, kurš ir slimojis ar tuberkulozi. Ja terapijas laikā vai pēc tās parādās tuberkulozes simptomi (piemēram, pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, gurdums, nedaudz paaugstināta temperatūra) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam.
- **B hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jūs kādreiz esat slimojis vai bērns kādreiz ir slimojis ar B hepatītu. Ārstam, pirms Jums vai bērnam tiek uzsākta ārstēšana ar šīm zālēm, jāpārliciecinās, ka Jums vai bērnam nav B hepatīta infekcijas. Ārstēšana ar Fubelv var atkārtoti izraisīt B hepatītu pacientiem, kuri kādreiz bijuši inficēti ar B hepatīta vīrusu. Ja tā notiek, Jums jāpārtrauc šo zāļu lietošana.
- **C hepatīts:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir C hepatīts. Infekcijai pasliktinoties, Jūsu ārstam var būt jānovēro ārstēšana ar šīm zālēm.
- **Asins slimības:** nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums vai bērnam ir tādas pazīmes vai simptomi kā pastāvīgi paaugstināta temperatūra, iekaisis kakls, zilumi, asiņošana vai bālums. Šādi simptomi var liecināt par iespējamām dzīvībai bīstamām asins slimībām, kuru dēļ Fubelv lietošana var būt jāpārtrauc.
- **Nervu sistēmas un acu slimības:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir multiplā skleroze, redzes nerva neiīts (acs nervu iekaisums) vai transversālais mielīts (muguras smadzeņu iekaisums). Ārsts noteiks, vai šīs zāles ir piemērots ārstniecības līdzeklis.
- **Sastrēguma sirds mazspēja:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir bijusi sastrēguma sirds mazspēja (kad sirds muskulis nesūknē asinis tik labi, cik vajadzētu), jo tādā gadījumā šīs zāles jālieto piesardzīgi.
- **Vēzis:** pirms Jums nozīmē šīs zāles, pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai jebkāds cits audzējs. Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi jau ilgu laiku, limfomas attīstības risks var būt lielāks par vidējo. Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto šīs zāles, var būt paaugstināts limfomas vai cita audzēja attīstības risks. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši etanerceptu vai citas zāles, kas darbojas tāpat kā etanercepts, ir attīstījušies audzēji, tai skaitā neparasti audzēju veidi, kuru rezultātā dažreiz iestājas nāve. Dažiem pacientiem, kuri lietojuši Fubelv, ir attīstījušies ādas vēzis. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir mainījušies ādas izskats vai parādījušies veidojumi uz ādas.
- **Vējbakas:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam šo zāļu lietošanas laikā ir saskare ar vējbaku vīrusu. Ārsts izlems, vai profilaksei nepieciešama terapija pret vējbakām.
- **Pārmērīga alkohola lietošana:** šīs zāles nedrīkst lietot pārmērīgas alkohola lietošanas izraisīta hepatīta ārstēšanai. Pastāstiet ārstam, ja Jūs vai Jūsu aprūpē esošais bērns kādreiz ir pārmērīgi lietojis alkoholu.
- **Vegnara granulomatoze:** šīs zāles nav ieteicams lietot Vegnara granulomatozes (reta iekaisīga slimība) ārstēšanai. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu aprūpē esošajam bērnam ir Vegnara granulomatoze.
- **Pret diabēta zāles:** pastāstiet ārstam, ja Jums vai bērnam ir diabēts vai Jūs lietojat zāles diabēta ārstēšanai. Jūsu ārsts var izlemt, vai Jums vai bērnam šo zāļu lietošanas laikā jālieto mazāk pret diabēta zāļu.

Bērni un pusaudži

- **Vakcinācija:** ja iespējams, jānodrošina, ka bērnam pirms Fubelv lietošanas ir veiktas visas

vakcīnas. Šo zāļu lietošanas laikā nedrīkst veikt dažas vakcīnas, piemēram, iekšķīgi lietojamo poliomielīta vakcīnu. Pirms Jums vai bērnam tiek ievadīta jebkāda vakcīna, informējiet ārstu.

Fubelv nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

Fubelv nedrīkst lietot ar poliartrītu vai progresējošu oligoartrītu slimojošiem bērniem līdz 2 gadu vecumam, bērniem līdz 12 gadu vecumam, kuriem ir ar entezītu saistīts artrīts vai psoriātiskais artrīts, vai ar psoriāzi slimojošiem bērniem līdz 6 gadu vecumam.

Citas zāles un Fubelv

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat, esat lietojis vai varētu lietot vai bērns lieto, ir lietojis vai varētu lietot jebkādas citas zāles (tai skaitā sulfasalazīnu), tai skaitā zāles, ko nav parakstījis ārsts.

Jūs vai bērns **nedrīkst** lietot Fubelv kopā ar zālēm, kas satur aktīvo vielu anakinru vai abataceptu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Fubelv grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Fubelv, Jūsu bērns var būt pakļauts paaugstinātam infekcijas riskam. Turklāt vienā pētījumā gadījumos, kad māte grūtniecības laikā bija saņēmusi etanerceptu, konstatēts lielāks iedzimtu defektu skaits salīdzinājumā ar mātēm, kuras nebija saņēmušas šīs zāles vai citas līdzīgas zāles (TNF antagonistus), bet nav ziņots par kādu konkrētu iedzimto defektu veidu. Citā pētījumā tika konstatēts, ka, mātei grūtniecības laikā lietojot etanerceptu, iedzimtu defektu risks nepalielinājās. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai ieguvums no ārstēšanas pārsniedz iespējamus riskus Jūsu bērnam.

Konsultējieties ar ārstu, ja Fubelv terapijas laikā vēlaties barot bērnu ar krūti. Pirms jebkādas vakcīnas ievadīšanas bērnam ir svarīgi informēt sava bērna ārstus un citus veselības aprūpes speciālistus par Fubelv lietošanu grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Fubelv lietošana ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Fubelv satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3 Kā lietot Fubelv

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums šķiet, ka Fubelv iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošana pieaugušajiem

Reimatoīdais artrīts, psoriātisks artrīts un aksiālais spondiloartrīts, tai skaitā ankilozējošais spondilīts
Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Tomēr ārsts var noteikt arī citu Fubelv injekciju veikšanas biežumu.

Perēķļveida psoriāze

Ieteicamā deva ir 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Alternatīvs variants ir laika posmā līdz 12 nedēļām lietot 50 mg divas reizes nedēļā, bet pēc tam 25 mg divas reizes nedēļā vai 50 mg vienu reizi nedēļā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts noteiks, cik ilgi Jums būs jālieto Fubelv un vai būs nepieciešama atkārtota terapija. Nekonstatējot Fubelv ietekmi uz Jūsu slimību pēc 12 nedēļām, ārsts Jums, iespējams, liks pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Deva un lietošanas biežums bērniem vai pusaudžiem ir atkarīgs no ķermeņa masas un slimības. Jūsu ārsts noteiks pareizo devu bērnam un parakstīs atbilstošu etanercepta stiprumu.

Fubelv nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 62,5 kg.

Ir pieejamas citas etanerceptu saturošas zāles ar bērniem paredzētām zāļu formām.

Poliartīta vai progresējoša oligoartrīta pacientiem, kuri sasnieguši 2 gadu vecumu, vai ar entezītu saistītā artrīta vai psoriātiskā artrīta pacientiem, kuri sasnieguši 12 gadu vecumu, parastā deva ir 0,4 mg etanercepta uz vienu ķermeņa masas kilogramu (maksimāli 25 mg), kas jāievada divas reizes nedēļā, vai arī 0,8 mg etanercepta uz vienu ķermeņa masas kilogramu (maksimāli 50 mg), kas jāievada vienu reizi nedēļā.

Psoriāzes pacientiem, kuri ir sasnieguši 6 gadu vecumu, parastā deva ir 0,8 mg etanercepta uz vienu ķermeņa masas kilogramu (maksimāli 50 mg), kas ir jāievada vienu reizi nedēļā. Nekonstatējot ietekmi uz bērna stāvokli pēc 12 nedēļām, ārsts, iespējams, liks pārtraukt lietot šīs zāles.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Fubelv ievada zemādas injekcijas veidā (subkutāni).

Detalizēti norādījumi par Fubelv sagatavošanu un injicēšanu atrodami 7. punktā “Lietošanas pamācība”.

Šķīdumu nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm.

Lai atcerētos, kurā(-s) nedēļas dienā(-ās) jālieto Fubelv, varētu palīdzēt ierakstu veikšana dienasgrāmatā.

Ja esat lietojis Fubelv vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Fubelv vairāk nekā noteikts (vai nu vienreiz injicējot par daudz, vai lietojot pārāk bieži), **nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu**. Vienmēr ņemiet līdzi zāļu ārējo iepakojumu, pat ja tas ir tukšs.

Ja esat aizmirsis injicēt Fubelv

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, injicējiet to, tiklīdz atceraties, bet, ja devu paredzēts ievadīt nākamajā dienā, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet injekcijas kā ierasts paredzētajā(-s) dienā(-s). Ja par aizmirsto devu atceraties tikai nākamās injekcijas dienā, nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā

dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Fubelv

Pārtraucot lietot zāles, Jūsu simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4 Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Alerģiskas reakcijas

Ja novērojat jebko no turpmāk uzskaitītā, Fubelv vairs neinjicējiet. **Nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.**

- Apgrūtināta rīšana un elpošana
- Sejas, rīkles, plaukstu vai pēdu pietūkums
- Nervozitāte vai trauksmes sajūta, pulsējoša sajūta, pēkšņs ādas piesarkums un/vai siltuma sajūta
- Stipri izsitumi, nieze vai nātrene (piepacelti sarkani vai blāvi, parasti niezoši, izsitumi uz ādas)

Nopietnas alerģiskas reakcijas novēro reti. Tomēr jebkurš no augstāk minētajiem simptomiem var liecināt par alerģisku reakciju pret šīm zālēm, tāpēc Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja pamanāt jebko no turpmāk uzskaitītā, Jums vai bērnam var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

- **Smagu infekciju** pazīmes, piemēram, augsta temperatūra, iespējams, vienlaicīgi ar klepu, elpas trūkums, drebuļi, vājums vai karsts, sarkans, jutīgs, čūlojošs laukums uz ādas vai locītavām.
- **Asins slimību** pazīmes, piemēram, asiņošana, asinsizplūdumu (zilumu) veidošanās vai bālums.
- **Nervu slimību** pazīmes, piemēram, nejutīgums vai tirpšana, redzes izmaiņas, acu sāpes vai vājuma sajūta rokās vai kājās.
- **Sirds mazspējas** vai **sirds mazspējas paasināšanās** simptomi, piemēram, nogurums vai elpas trūkums fiziskās slodzes laikā, potīšu pietūkums, pilnuma sajūta kakla vai vēdera rajonā, apgrūtināta elpošana vai klepus nakts laikā, zilgana nagu vai lūpu nokrāsa.
- **Vēža** pazīmes: audzēji var ietekmēt jebkuru ķermeņa daļu, tai skaitā ādu un asinis, un iespējamās pazīmes būs atkarīgas no vēža veida un atrašanās vietas organismā. Pazīmes var būt ķermeņa masas samazināšanās, drudzis, pietūkums (ar vai bez sāpēm), nepārejošs klepus, sabiezējumi vai izaugumi uz ādas.
- **Autoimūno reakciju** pazīmes (kur veidojas antivielas, kas var bojāt normālos audus organismā), kā, piemēram, sāpes, nieze, vājums un apgrūtināta elpošana, domāšana, jušana vai redze.
- **Sarkanās vilkēdes** vai **vilkēdei līdzīga sindroma** pazīmes, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas, nepārejoši izsitumi, drudzis, locītavu vai muskuļu sāpes vai nogurums.
- **Asinsvadu iekaisuma** pazīmes, piemēram, sāpes, drudzis, ādas apsārtums vai karstuma sajūta, vai nieze.

Tās ir reti vai retāk sastopamas, bet nopietnas (retos gadījumos dažas no tām var būt ar letālu iznākumu) blakusparādības. Konstatējot jebkuru no šiem simptomiem, nekavējoties informējiet ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

Zināmās etanercepta blakusparādības sakārtotas šādās grupās sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

- **Ļoti bieži** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
Infekcijas (tai skaitā saaukstēšanās, sinusīts, bronhīts, urīnceļu infekcijas un ādas infekcijas); reakcijas injekcijas vietā (tai skaitā asiņošana, zilumi, apsārtums, nieze, sāpes un pietūkums) (visbiežāk tās rodas pirmajā ārstēšanas mēnesī; dažiem pacientiem var novērot reakciju nesen izmantotā injekcijas vietā) un galvassāpes.
- **Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)
Alerģiskas reakcijas; drudzis; nieze; antiviēlu veidošanās pret normāliem audiem (autoantiviēlu veidošanās).
- **Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)
Nopietnas infekcijas (tai skaitā pneimoniya, dziļas ādas infekcijas, locītavu infekcijas, asins infekcijas un infekcijas dažādās vietās); sastrēguma sirds mazspējas pastiprināšanās; mazs sarkano asins šūnu skaits; mazs balto asins šūnu skaits; mazs neitrofilo leikocītu (balto asins šūnu veids) skaits; mazs trombocītu skaits; ādas vēzis (izņemot melanomu); lokalizēts ādas pietūkums (angioedēma); nātrene (sarkani vai bāli, parasti niezoši, pietūkumi uz ādas); acs iekaisums; psoriāze (jauna vai progresējoša); asinsvadu iekaisums, kas skar vairākus orgānus; aknu asins analīžu rādītāju paaugstināšanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asins analīzēs tiek novērota bieži); vēdera krampji un sāpes, caureja, ķermeņa masas samazināšanās vai asinis izkārnījumos (ar zarnu darbības traucējumiem saistītas problēmas).
- **Reti** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)
Nopietnas alerģiskas reakcijas (tai skaitā smags lokalizēts ādas pietūkums un sēkšana); limfoma (asins vēža veids); leukēmija (asins un kaulu smadzeņu vēzis); melanoma (ādas vēža veids); vienlaicīgi mazs trombocītu, sarkano un balto asins šūnu skaits; nervu sistēmas slimības (ar izteiktu muskuļu vājumu, kā arī pazīmēm un simptomiem, kas līdzīgi multiplai sklerozei, vai acu nervu vai muguras smadzeņu iekaisums); tuberkuloze; jauns sastrēguma sirds mazspējas gadījums; epileptiskas lēkmes; sarkanā vilkēde vai vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt pārejoši izsitumi, paaugstināta temperatūra, locītavu sāpes un nogurums); ādas izsitumi, kas var izraisīt smagu ādas čūlošanos un lobīšanos; lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām); aknu iekaisums, ko izraisa paša organisma imūnā sistēma (autoimūns hepatīts; pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, sastopamības biežums ir retāks); imūnās sistēmas traucējums, kas var skart plaušas, ādu un limfmezglus (sarkoidoze); plaušu iekaisums vai rētošanās (pacientiem, kuri tiek ārstēti arī ar metotreksātu, plaušu iekaisums vai rētošanās tiek novērota retāk); sīko filtru bojājumi nierēs, kas izraisa nieru darbības pasliktināšanos (glomerulonefrīts).
- **Ļoti reti** (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)
Kaulu smadzeņu, kas veido vitāli svarīgās asins šūnas, mazspēja.
- **Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Merkela šūnu vēzis (ādas vēža veids); Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas; pārmērīga balto asins šūnu aktivitāte, kas saistīta ar iekaisumu (makrofāgu aktivācijas sindroms);

B hepatīta atkārtošanās (aknu infekcija); stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu (muskuļu iekaisums un vājums ar izsitumiem uz ādas), pasliktināšanās.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības un to sastopamības biežums ir līdzīgas iepriekš aprakstītajām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5 Kā uzglabāt Fubelv

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pildspalvveida pilnšļirces pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

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

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja **nogaidiet 30 minūtes, lai Fubelv šķīdums sasiltu līdz istabas temperatūrai**. Nesildiet šķīdumu citā veidā. Izlietojiet nekavējoties.

Fubelv ārpus ledusskapja var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C (maksimāli) laika periodā līdz četrām nedēļām, pēc kura to nedrīkst atkārtoti uzglabāt ledusskapī. Fubelv jāiznīcina, ja tas netiek izlietots četru nedēļu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Ir ieteicams pierakstīt datumu, kad Fubelv izņemts no ledusskapja, un datumu, pēc kura Fubelv jāiznīcina (ne vairāk kā 4 nedēļas pēc izņemšanas no ledusskapja).

Apskatiet pildspalvveida pilnšļircē esošo šķīdumu. Šķīdumam jābūt dzidram līdz opalescējošam, bezkrāsainam līdz dzeltenam, un tas var saturēt sīkas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas. Tas ir normāls Fubelv ārējais izskats. Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš. Ja Jūs satrauc šķīduma izskats, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu konsultāciju.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6 Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Fubelv satur

- Aktīvā viela ir etanercepts. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mg etanercepta.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrijs citrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts, glicīns, saharoze, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.

Fubelv ārējais izskats un iepakojums

Fubelv ir pieejams pildspalvveida pilnšļircēs, kas satur dzidru līdz opalescējošu, bezkrāsainu līdz dzeltenu šķīdumu injekcijām.

Fubelv pieejams iepakojumos, kas satur 4 vai 12 pildspalvveida pilnšļircēs. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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
Ι.Κ.Ε

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
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

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

7 Lietošanas pamācība

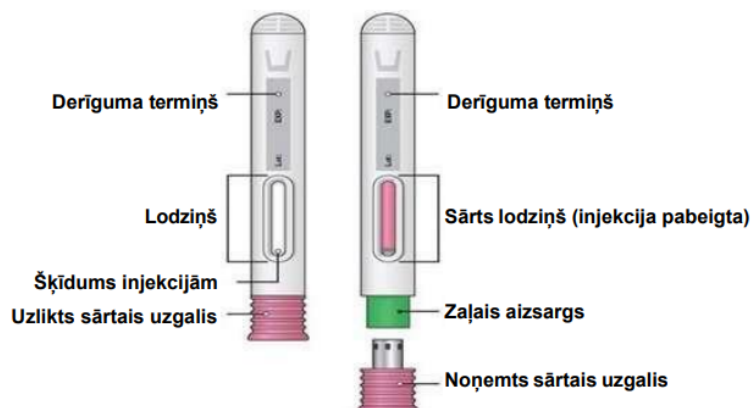
Izlasiet lietošanas pamācību pirms Fubelv lietošanas uzsākšanas un katru reizi, kad atjaunojat savu receptu zāļu krājumus. Iespējams, ka ir pieejama jauna informācija.

- Nemēģiniet sev veikt injekciju, ja ārsts vai medmāsa nav parādījusi, kā tā veicama.

Iepakojumā nav:

- spirta tampona;
- marles tampona un plākstera;
- trauka asu priekšmetu izmešanai.

Ierīces daļas



A. Sagatavošanās injekcijai

Atrodiet labi apgaismotu, tīru, līdzenu virsmu un novietojiet uz tās visu nepieciešamo aprīkojumu.

1. No ledusskapja izņemiet kastīti ar pildspalvveida pilnšļircēm un novietojiet to uz līdzenas virsmas. Izņemiet vienu pildspalvveida pilnšļirci un novietojiet uz izvēlētas virsmas. Nekratiet pildspalvveida pilnšļirci. Ievietojiet kārbu ar atlikušajām pildspalvveida pilnšļircēm atpakaļ ledusskapī. Nekad nelieciet atpakaļ adatas uzgali. Norādījumus par Fubelv uzglabāšanu skatiet 5. punktā. Ja Jums ir kādi jautājumi par uzglabāšanu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai saņemtu sīkāku informāciju.

- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja beidzies derīguma termiņš.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā nomesta uz cietas virsmas (iespējams, ka ir salūzušas pildspalvveida pilnšļirces iekšpusē esošās detaļas).
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tai nav adatas uzgaļa vai tas nav stingri uzlikts.

2. Pārbaudiet šķīdumu.

Aplūkojiet zāles caur aplūkošanai paredzēto lodziņu.

- Zālēm jābūt dzidrām līdz opalescējošām, bezkrāsainām līdz dzeltenām, un tās var saturēt sīkas, baltas vai gandrīz caurspīdīgas olbaltumvielu daļiņas.
- Nelietojiet šo šķīdumu, ja tas ir mainījis krāsu, ir duļķains vai ja tajā ir daļiņas, kas izskatās citādi nekā aprakstīts iepriekš.

3. Ļaujiet zālēm sasilt līdz istabas temperatūrai.

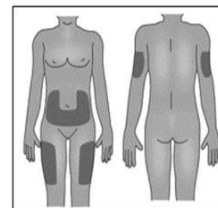
Izņemiet vienu pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapī uzglabātās kartona kārbas un pirms injicēšanas vismaz 30 minūtes atstājiet istabas temperatūrā.

Tas ir svarīgi, lai zāles būtu vieglāk un ērtāk injicēt.

- Nenoņemiet adatas uzgali līdz brīdim, kad esat gatavs veikt injekciju.
- Fubelv uzsildīšanai nelietojiet siltuma avotus, piemēram, mikroviļņu krāsni vai karstu ūdeni.

4. Injekcijas vietas izvēle.

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta subkutānai injekcijai.



Tā veicama augšstilbā, vēderā vai augšdelma aizmugurējā daļa (skatīt labajā pusē redzamo attēlu).
Katra injekcija jāveic citā vietā.

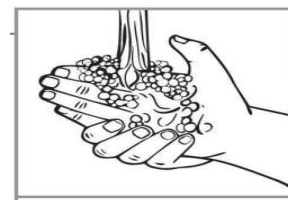
Ja injicējat vēderā, izvēlieties vietu, kura atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas.

- Neveiciet injekciju apvidos, kuros ir apsārtums, sabiezējums, asinsizplūdums (zilums) vai sāpīgums.
- Neinjicējiet rētās vai strijās.
- Ja Jums ir psoriāze, neinjicējiet piepaceltos, sabiezējušos, sarkanos vai plēkšņainos ādas apvidos vai bojājumos.

B. Injekcijas veikšanas soļi

1. solis.

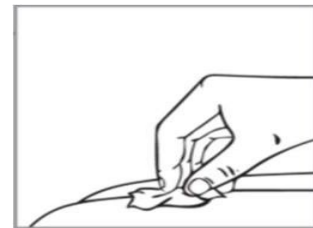
Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.



2. solis.

Notīriet ādu izvēlētajā injekcijas vietā ar spirta tamponu. Skatīt 4. punktu “Injekcijas vietas izvēle”, kur doti norādījumi par injekcijas veikšanas vietas izvēli.

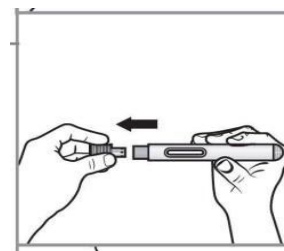
- Līdz injekcijas veikšanas brīdim vairs nepieskarieties šai vietai.



3. solis.

Velkot taisnā virzienā, noņemiet adatas uzgali un izmetiet to miskastē vai asiem priekšmetiem paredzētā traukā.

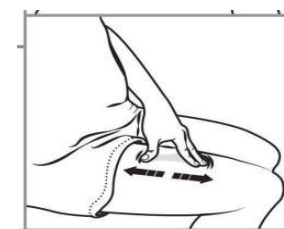
- Adatas uzgala noņemšanas laikā negrieziet un nelokiet to, jo pretējā gadījumā var tikt sabojāta adata.
- Nekad nelieciet atpakaļ adatas uzgali.



4. solis.

Viegli nostiepiet ādu notīrītajā injekcijas vietā.
Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci apmēram 90 grādu leņķī pret ādu.

- Ādas kroka nav jāveido.
- Nostiepjot ādu, izveidojas stingra virsma.

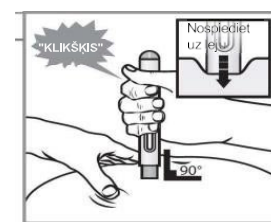


5. solis.

Lai sāktu injicēšanu, stingri iespiediet pildspalvveida pilnšļirci injicēšanas vietā.

Kad sāksies injicēšana, ierīce noklikšķēs.

Turiet pildspalvveida pilnšļirci stingri iespiestu injicēšanas

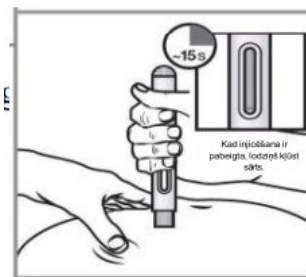


vietā. Ierīce noklikšķēs vēlreiz.

6. solis.

Pēc otrā klikšķa lēnām aizskaitiet līdz 15, lai pārliecinātos, ka injicēšana ir pabeigta.

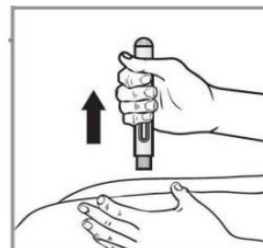
- Līdz brīdim, kad injicēšana ir pabeigta, nesamaziniet spiedienu uz injicēšanas vietas.
- Injicēšanas laikā nekustiniet pildspalvveida pilnšļirci.



7. solis.

Izņemiet tukšo pildspalvveida šļirci no ādas. Adata aizsargs pilnībā nosegs adatu.

Lodziņā pārbaudiet sārto virzuļa kātu, lai pārliecinātos, ka ievadīta pilna

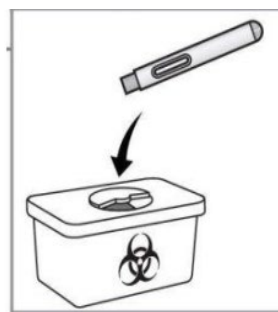


Izmešana.

Izlietotā pildspalvveida šļirce jāizmet apstiprinātā aso priekšmetu traukā. Lai saņemtu norādījumus par to, kā pareizi atbrīvoties no aso priekšmetu trauka, sazinieties ar veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju.

Asiem priekšmetiem paredzēto trauku iespējams iegādāties vietējā aptiekā.

- Nemetiet aso priekšmetu trauku sadzīves atkritumu tvertnē.
- Nenododiet otrreizējai pārstrādei.
- Trauks vienmēr jāuzglabā bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



C. Injekcijas vietas aprūpe.

Ja injekcijas vieta asiņo, piespiediet tai marles tamponu.

- Neberzējiet injekcijas vietu.

Ja nepieciešams, pārklājiet injekcijas vietu ar plāksteri.

Ja Jums ir jautājumi vai nepieciešama papildu informācija, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.