

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fubelv 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Fubelv 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт (etanercept).

Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт (etanercept).

Етанерцепт е рецептор за човешки тумор-некротизиращ фактор, р75 Fc фузионен протеин, получен чрез рекомбинантна ДНК технология в експресираща система от бозайник от яйчник на китайски хамстер (CHO).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър до опалесцентен, безцветен до жълт, с pH $6,3 \pm 0,2$. Разтворът е с осмолалитет 310 ± 30 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Fubelv в комбинация с метотрексат е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато отговорът на модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат (освен ако е противопоказан), не е достатъчен.

Fubelv може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или

когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Fubelv е показан също при лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Доказано е, че Fubelv, самостоятелно или в комбинация с метотрексат, понижава скоростта на прогресия на увреждането на ставите, оценено чрез рентгенографско изследване, и че подобрява физическите функции.

Ювенилен идиопатичен артрит

Лечение на полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при деца и юноши на възраст 2 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са се оказали с непоносимост към метотрексат.

Лечение на псориатичен артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към метотрексат.

Лечение на ентезит-свързан артрит при юноши на възраст 12 години и повече, които са имали недостатъчен отговор или са с доказана непоносимост към конвенционалната терапия.

Псориатичен артрит

Лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишната антиревматоидна лекарствена терапия е бил недостатъчен. Доказано е, че етанерцепт подобрява физическите функции при пациенти с псориатичен артрит и че намалява скоростта на прогресия на увреждането на периферните стави, оценено чрез рентгенографско изследване, при пациенти с подвидове на заболяването, изразяващи се в симетричен полиартрит.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит

Лечение на тежък активен анкилозиращ спондилит при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Лечение на тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени при възрастни, с обективни признаци на възпаление, демонстрирани чрез повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са показали недостатъчен отговор към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Плакатен псориазис

Лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни, които не са отговорили, имали са противопоказания или са с непоносимост към друг вид системна терапия, включително циклоспорин, метотрексат или псорален и UVA лъчи (PUVA) (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис в детска възраст

Лечението на хроничен тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 6 години нагоре, които са неадекватно контролирани, или имат непоносимост към други системни терапии или фототерапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Fubelv трябва да се започне и да се следи от лекари специалисти по диагностика и лечение на ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит, псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, плакетен псориазис или плакетен псориазис в детска възраст. На пациентите, лекувани с Fubelv, трябва да бъде предоставена Карта на Пациента.

Fubelv се предлага в количество на активното вещество от 25 и 50 mg.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 25 mg етанерцепт, прилагани два пъти седмично. В други случаи 50 mg, прилагани един път седмично, също са доказано безопасни и ефективни (вж. точка 5.1).

Псориазисен артрит, анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Препоръчителната доза е 25 mg етанерцепт, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани един път седмично.

За всички посочени по-горе показания наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Трябва много внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява в рамките на този период.

Плакетен псориазис

Препоръчителната доза етанерцепт е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg, прилагани веднъж седмично. Като алтернатива могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици, последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Fubelv трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици (вж. точка 5.1). Лечението трябва да се спре при пациентите, които не показват никакъв отговор след 12 седмици. Ако е показано повторно лечение с Fubelv, трябва да се спазват същите насоки за продължителността на лечението. Дозата трябва да бъде 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата. Дозировката и начинът на приложение са едни и същи за възрастни от 18-64 години.

Педиатрична популация

Fubelv се предлага само като 25 mg предварително напълнена спринцовка, 50 mg предварително напълнена спринцовка, 50 mg предварително напълнена писалка.

По тази причина не е възможно Fubelv да се прилага на педиатрични пациенти, при които се налага да се приложи по-малка от пълната доза от 25 mg или 50 mg. Педиатрични пациенти, при които се налага да се приложи друга, различна от пълната доза от 25 mg или 50 mg, не

трябва да получават Fubelv. Ако е необходима различна доза, трябва да се използват други лекарствени продукти, съдържащи етанерцепт, които предлагат такава възможност.

Дозата на етанерцепт е на база телесно тегло при педиатрични пациенти. При пациенти с тегло под 62,5 kg се изисква прецизно дозиране на база mg/kg, като се използват формите прах и разтворител за инжекционен разтвор или прах за инжекционен разтвор (вж. по-долу за прилагане за конкретни показания). При пациенти с тегло 62,5 kg или повече дозирането може да се осъществи, като се използва предварително напълнената спринцовка с фиксирана доза или предварително напълнената писалка.

Безопасността и ефикасността на етанерцепт при деца под 2-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза е 0,4 mg/kg (до максимум 25 mg на доза), прилагани два пъти седмично като подкожна инжекция с интервал от 3-4 дни между дозите или 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилаган веднъж седмично. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват отговор след 4 месеца.

Дозовата форма с количество на активното вещество 10 mg във флакон може да бъде подходяща за приложение при деца с ювенилен идиопатичен артрит и с тегло под 25 kg.

Не са провеждани официални клинични изпитвания при деца на възраст от 2 до 3 години. Въпреки това, ограничените данни за безопасност, получени от пациентски регистър предполагат, че профилът на безопасност при деца от 2 до 3 години е подобен на този при възрастни и при деца на възраст 4 и повече години, при дози от 0,8 mg/kg седмично подкожно (вж. точка 5.1).

Като цяло няма приложима употреба на етанерцепт при деца на възраст под 2 години с показание ювенилен идиопатичен артрит.

Плакетен псориазис в детска възраст (на възраст 6 и повече години)

Препоръчителната доза е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично за максимум 24 седмици. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, които не показват отговор след 12 седмици.

Ако е показано повторно лечение с Fubelv, трябва да се следват горните указания за продължителност на лечението. Дозата трябва да е 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза) веднъж седмично.

Като цяло няма приложима употреба на етанерцепт при деца на възраст под 6 години при показание плакетен псориазис.

Начин на приложение

Fubelv е за подкожно приложение (вж. точка 6.6).

Подробни указания за приложение са дадени в листовката, точка 7, „Указания за приложение”. Подробни указания относно възникнали грешки в прилагането или при промени в планирането на дозите, включително при пропуснати дози, са дадени в точка 3 на листовката.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Сепсис или риск от сепсис.

Лечение с Fubelv не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат оценявани за инфекции преди, по време на и след лечението с Fubelv, като се има предвид, че средният елиминационен полуживот на етанерцепт е приблизително 70 часа (диапазон 7 до 300 часа).

При употреба на етанерцепт се съобщава за сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, листериоза и легионелоза (вж. точка 4.8). Тези инфекции се дължат на бактерии, микобактерии, гъбички, вируси и паразити (включително протозоа). В някои случаи определени гъбични и други опортюнистични инфекции не са били разпознати, което е довело до забавяне на подходящото лечение и понякога до смърт. При оценяване на пациентите за инфекции трябва да се има предвид рискът за пациента от развитие на съответни опортюнистични инфекции (напр. експозиция на ендемични микози).

Пациентите, които развиват нова инфекция, докато са на лечение с Fubelv, трябва да се наблюдават внимателно. Приложението на Fubelv трябва да се спре, ако пациентът развие сериозна инфекция. Безопасността и ефикасността на етанерцепт при пациенти с хронични инфекции не са оценявани. Лекарите трябва да подхождат внимателно, когато разглеждат употребата на Fubelv при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или със съпътстващи заболявания, които могат да предразположат пациентите към инфекции като напреднал или лошо контролиран диабет.

Туберкулоза

При пациенти, лекувани с етанерцепт, се съобщават случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с извънбелодробна локализация.

Преди започване на лечението с Fubelv всички пациенти трябва да бъдат изследвани както за активна, така и за неактивна („латентна”) туберкулоза. Изследването трябва да включва обстойна анамнеза с лична анамнеза за туберкулоза или възможни предхождащи контакти с туберкулоза и минала и/или настояща имуносупресивна терапия. Трябва да се извършат съответните скринингови изследвания, т.е. кожен тест с туберкулин и рентгенография на гръдния кош, на всички пациенти (може да се прилагат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези тестове да се записва в Картата на Пациента. Напомня се на

предписващите за риск от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се установи активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение с Fubelv. При установяване на неактивна („латентна“) туберкулоза, преди започване на лечението с Fubelv, трябва да се започне лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозни средства, в съответствие с местните препоръки. При това положение трябва много внимателно да се оцени съотношението полза/риск при лечение с Fubelv.

Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ при наличие на признаци/симптоми (напр. продължителна кашлица, отслабване/загуба на тегло, субфебрилитет), които настъпват по време на или след лечение с Fubelv и предполагат наличие на туберкулозна инфекция.

Реактивация на хепатит В

При пациенти, вече инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и лекувани едновременно с TNF-антагонисти, в т. ч. етанерцепт, се съобщава за реактивиране на хепатит В. Това включва съобщения за реактивиране на хепатит В при пациенти, които са били анти-HBc положителни, но HBsAg отрицателни. Преди започване на лечение с Fubelv пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на инфекция с HBV. Пациенти, които се окажат положителни за инфекция с HBV, трябва да бъдат консултирани от лекар с опит в лечението на хепатит В. Необходимо е повишено внимание, когато се прилага Fubelv при пациенти, вече инфектирани с HBV. Такива пациенти трябва да се проследяват за признаци и симптоми на активна HBV инфекция в хода на лечението и в продължение на няколко седмици след прекратяването му. Не са налични съответни данни от едновременно лечение с противовирусни лекарства и TNF-антагонисти при пациенти, инфектирани с HBV. При пациенти, които развият инфекция с HBV, приложението на Fubelv трябва да бъде спряно и да се започне ефективна противовирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Влошаване на хепатит С

Има съобщения за влошаване на хепатит С при пациенти, получаващи етанерцепт. Fubelv трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за хепатит С.

Съпътстващо лечение с анакинра

Съвместното приложение на етанерцепт и анакинра е свързано с повишен риск от сериозни инфекции и неутропения в сравнение само с етанерцепт. Тази комбинация не показва повишена клинична полза. Ето защо комбинираната употреба на Fubelv и анакинра не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 4.8).

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с абатацепт и етанерцепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Алергични реакции

Често се съобщават алергични реакции, свързани с приложението на етанерцепт. Алергичните реакции включват ангиоедем и уртикария. Възникват и сериозни реакции. Ако възникне сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението с Fubelv трябва незабавно да се

спре и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

Съществува възможност TNF-антагонистите, включително етанерцепт, да повлияят защитата на гостоприемника срещу инфекции и малигнени заболявания, тъй като TNF медира възпалението и модулира клетъчните имунни отговори. При едно проучване при 49 възрастни пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с етанерцепт, липсват доказателства за потискане на свръхчувствителността от забавен тип, потискане на нивата на имуноглобулините или промяна в броя на популациите на ефекторните клетки.

Двама пациенти с ювенилен идиопатичен артрит развиват варицелна инфекция и признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия. Пациентите със значителна експозиция на вируса на варицелата трябва временно да преустановят лечението с Fubelv и да се обмисли за профилактичното им лечение с имуноглобулин срещу варицела зостер.

Не са оценявани безопасността и ефикасността на етанерцепт при пациенти с имуносупресия.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Солидни тумори и злокачествени кръвни заболявания (с изключение на рак на кожата)

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.8). При контролираните части на клинични изпитвания на TNF-антагонистите се наблюдават повече случаи на лимфом при пациентите, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролните пациенти. Честотата обаче е ниска и периодът на проследяване на пациентите на плацебо е по-къс отколкото за пациентите, получаващи терапия с TNF-антагонист. От постмаркетинговия опит се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, високоактивно, възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска.

Въз основа на настоящите познания не може да се изключи евентуален риск от развитие на лимфоми, левкемия или други хематопоеични злокачествени заболявания или злокачествени солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се разглежда терапия с TNF-антагонисти при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или когато се обсъжда продължаващо лечение при пациенти, които развиват злокачествено заболяване.

От постмаркетинговия опит се съобщава за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията $\leq$ 18-годишна възраст), включително с етанерцепт. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Останалите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обичайно свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Кожен рак

При пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, в т.ч. етанерцепт, се съобщава за меланомен и немеланомен кожен рак (NMSC). В постмаркетинговия период много рядко при пациенти, лекувани с етанерцепт, се съобщава за Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на всички пациенти, особено за онези с рискови фактори за кожен рак.

Комбинирането на резултатите от контролираните клинични изпитвания показва, че повечето случаи на NMSC се наблюдават при пациенти, получаващи етанерцепт, особено при тези с псориазис, в сравнение с контролната група пациенти.

Ваксинации

Не трябва да се прилагат живи ваксини заедно с Fubelv. Липсват налични данни за вторично предаване на инфекцията от живите ваксини при пациенти, получаващи етанерцепт. При едно двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано клинично проучване при възрастни пациенти с псориазис артрит, 184 пациенти получават също поливалентна пневмококова полизахаридна ваксина на седмица 4. При това проучване повечето пациенти с псориазис артрит, получаващи етанерцепт, са в състояние да изградят ефективен В-клетъчен имунен отговор към пневмококовата полизахаридна ваксина, но титрите като цяло са умерено по-ниски и по-малко пациенти имат двукратно повишение на титрите в сравнение с пациентите, които не получават етанерцепт. Клиничната значимост на това е неизвестна.

Образуване на автоантитела

Лечението с Fubelv може да доведе до образуването на автоимунни антитела (вж. точка 4.8).

Хематологични реакции

При пациентите, лекувани с етанерцепт, се съобщават редки случаи на панцитопения и много редки случаи на апластична анемия, някои с фатален изход. Трябва да се подхожда внимателно при пациентите, лекувани с Fubelv, които имат предхождаща анамнеза за кръвни заболявания.

Всички пациенти и родители/болногледачи трябва да бъдат посъветвани, че ако пациентът развие признаци и симптоми, предполагащи кръвни заболявания или инфекции (напр. персистиращ фебрилитет, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив, бледност), докато е на Fubelv, те трябва да потърсят незабавна медицинска консултация. Такива пациенти трябва бързо да се изследват, включително пълна кръвна картина. Ако кръвните заболявания се потвърдят, Fubelv трябва да се спре.

Неврологични нарушения

Съществуват редки съобщения за демиелинизиращи заболявания на ЦНС при пациенти, лекувани с етанерцепт (вж. точка 4.8). Освен това има редки съобщения за периферни демиелинизиращи полиневропатии (включително синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). Въпреки че не са провеждани клинични изпитвания, които да оценяват лечението с етанерцепт при пациенти с множествена склероза, клиничните проучвания на други TNF-антагонисти при пациенти с множествена склероза показват повишение на активността на заболяването. Препоръчва се внимателна оценка на съотношението риск/полза, включително неврологична оценка, когато се предписва Fubelv на пациенти с предшестващо или новопоявило се демиелинизиращо заболяване или на тези, за които се приема, че имат повишен риск от развитие на демиелинизиращо заболяване.

Комбинирана терапия

При едно контролирано клинично изпитване с продължителност от две години при пациенти с ревматоиден артрит комбинацията от етанерцепт и метотрексат не води до неочаквани находки по отношение на безопасността и профилът на безопасност на етанерцепт, когато се прилага в комбинация с метотрексат, е сходен с профилите, които се съобщават от проучвания с етанерцепт и метотрексат самостоятелно. В ход са дългосрочни проучвания за оценка на

безопасността на комбинацията. Не е установена дългосрочната безопасност на етанерцепт в комбинация с други модифициращи болестта антиревматоидни средства (МБАРС).

Не е проучвана употребата на етанерцепт в комбинация с други видове системна терапия или фототерапия за лечение на псориазис.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Клиничният опит с такива пациенти е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност (Сърдечна недостатъчност, застойна)

Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Fubelv при пациенти, които имат застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН). Има постмаркетингови съобщения за влошаване на ЗСН със или без конкретни провокиращи фактори при пациенти, приемащи етанерцепт. Получени са и редки (<0,1%) съобщения за новопоявила се ЗСН, включително ЗСН при пациенти без известно предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години. Две големи клинични изпитвания, оценяващи употребата на етанерцепт при лечението на ЗСН, са приключени преждевременно поради липсата на ефикасност. Въпреки че не са окончателни, данните от едно от тези клинични изпитвания предполагат евентуална тенденция към влошаване на ЗСН при пациентите, разпределени за лечение с етанерцепт.

Алкохолен хепатит

При фаза II на рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 48 хоспитализирани пациенти, лекувани с етанерцепт или плацебо за умерено тежък до тежък алкохолен хепатит, етанерцепт не е ефикасен, а смъртността при пациентите, лекувани с етанерцепт е значимо по-висока след 6 месеца. Следователно, Fubelv не трябва да се използва за лечение на пациенти с алкохолен хепатит. Лекарите трябва да подхождат предпазливо, когато използват Fubelv при пациенти, които страдат също от умерено тежък до тежък алкохолен хепатит.

Грануломатоза на Wegener

Едно плацебо-контролирано клинично изпитване, при което 89 възрастни пациенти са лекувани с етанерцепт в допълнение към стандартната терапия (включваща циклофосфамид или метотрексат, и глюкокортикостероиди) при медиана на продължителността от 25 месеца, не показва, че етанерцепт е ефективно лечение за грануломатозата на Wegener. Честотата на различните видове некожни злокачествени заболявания е значително по-висока при пациентите, лекувани с етанерцепт, отколкото в контролната група. Fubelv не се препоръчва за лечение на грануломатозата на Wegener.

Хипогликемия при пациенти, лекувани за диабет

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с етанерцепт при пациенти, получаващи лекарствени продукти за лечение на диабет, което налага намаляване на противодиабетните лекарствени продукти при някои от тези пациенти.

Специални популации

Старческа възраст

При фаза III проучвания при ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит при пациенти на 65 или повече години, които са получавали етанерцепт, като цяло не са наблюдавани различия в нежеланите събития, сериозните нежелани събития и сериозните инфекции, в сравнение с по-младите пациенти. Трябва обаче да се подхожда внимателно при лечение на пациенти в старческа възраст и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Педиатрична популация

Ваксинации

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да получат всички имунизации в съответствие с актуалните препоръки за имунизация преди започване на лечение с етанерцепт (вж. по-горе Ваксинации).

Fubelv съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа, по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо лечение с анакинра

При възрастни пациенти, лекувани с етанерцепт и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с пациентите, лекувани или само с етанерцепт, или само с анакинра (анамнестични данни).

Освен това при едно двойнослепо плацебо-контролирано клинично изпитване при възрастни пациенти, получаващи базово метотрексат, при пациентите, лекувани с етанерцепт и анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции (7%) и неутропения отколкото при пациентите, лекувани с етанерцепт (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинацията от етанерцепт и анакинра не показва повишена клинична полза и затова не се препоръчва.

Съпътстващо лечение с абатацепт

При клинични проучвания съпътстващото лечение с абатацепт и етанерцепт води до увеличена честота на сериозни нежелани реакции. Тази комбинация не е показала повишена клинична полза; употребата ѝ не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение със сулфасалазин

При едно клинично проучване при възрастни пациенти, които са получавали установени дози сулфасалазин, към които се добавя етанерцепт, пациентите в групата на комбинирана терапия получават статистически значимо понижение на средния брой левкоцити в сравнение с групите, лекувани с етанерцепт или сулфасалазин самостоятелно. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание, когато обмислят комбинирана терапия със сулфасалазин.

Липса на взаимодействия

При клиничните изпитвания не са наблюдавани взаимодействия, когато етанерцепт се прилага с глюкокортикостероиди, салицилати (с изключение на сулфасалазин), нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аналгетици или метотрексат. Вижте точка 4.4 за съвет за ваксинацията.

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия с други лекарства в проучвания с метотрексат, дигоксин или варфарин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с Fubelv и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.

Бременност

Проучванията за токсичност върху развитието, проведени при плъхове и зайци, не показват никакви доказателства за увреждане на фетуса или новородените плъхчета поради етанерцепт. Ефектите на етанерцепт върху изходите от бременността са изследвани в две наблюдателни кохортни проучвания. В едно наблюдателно проучване, сравняващо бременност с експозиция на етанерцепт ($n < 370$) през първия триместър, с бременност без експозиция на етанерцепт или други TNF-антагонисти ($n = 164$) (коригирано съотношение на шансовете 2,4; 95% CI: 1,0–5,5), е установена по-висока честота на тежките вродени дефекти. Типовете тежки вродени дефекти са съответствали на най-често съобщаваните в общата популация и не е установен конкретен модел на аномалиите. Не се наблюдава промяна в честотата на спонтанни аборти, мъртво раждане или леки малформации. В друго наблюдателно проучване – мултинационално проучване по регистър, сравняващо риска от нежелан изход от бременността при жени с експозиция на етанерцепт през първите 90 дни на бременността ($n = 425$) с този при жени с експозиция на небиологични лекарства ($n = 3\,497$), не се наблюдава повишен риск от тежки вродени дефекти (некоригирано съотношение на шансовете [OR] = 1,22; 95% CI: 0,79–1,90; коригирано OR = 0,96; 95% CI: 0,58–1,60, след корекция за държава, заболяване на майката, паритет, възраст на майката и тютюнопушене през ранната бременност). В това проучване също така не се наблюдава повишен риск от леки вродени дефекти, преждевременно раждане, мъртво раждане или инфекции през първата година от живота при кърмачета, родени от жени с експозиция на етанерцепт по време на бременността. Fubelv трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост.

Етанерцепт преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, чиито майки са лекувани с етанерцепт по време на бременността. Клиничното значение на този факт не е известно, обаче кърмачетата може да са изложени на повишен риск от инфекция. Обикновено не се препоръчва прилагането на живи ваксини на кърмачета до 16 седмици след последната доза Fubelv на майката.

Кърмене

При плъхове в период на лактация, след подкожно приложение етанерцепт се екскретира в кърмата и се открива в серума на малките плъхчета. Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че етанерцепт се открива в ниски нива в кърмата при хора. Може да се обмисли употребата на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид

ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Независимо че се очаква системната експозиция на кърмачето да бъде ниска, тъй като етанерцепт се разгражда значително в стомашно-чревния тракт, наличните данни относно системната експозиция на кърмачето са ограничени. Следователно приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ) на кърмачето, когато майката получава етанерцепт, може да се обмисли 16 седмици след спиране на кърменето (или на по-ранен етап, ако серумните нива на етанерцепт при кърмачето са неустановими).

Фертилитет

Липсват предклинични данни за пери- и постнаталната токсичност на етанерцепт и за ефектите на етанерцепт върху фертилитета и общата репродуктивна функция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fubelv не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са реакции на мястото на приложение (като болка, подуване, сърбеж, зачервяване и кървене от мястото на инжектиране), инфекции (като инфекции на горните дихателни пътища, бронхит, инфекции на пикочния мехур и инфекции на кожата), главоболие, алергични реакции, образуване на автоантитела, сърбеж и втрисане.

Сериозни нежелани реакции също са съобщавани за етанерцепт. TNF-антагонисти, като етанерцепт, повлияват имунната система и тяхната употреба може да засегне защитните механизми на организма срещу инфекция и рак. Сериозните инфекции засягат по-малко от 1 на 100 пациенти, лекувани с етанерцепт. Съобщенията включват летални и животозастрашаващи инфекции и сепсис. При употребата на етанерцепт са съобщавани също различни случаи на малигнни заболявания, включително рак на гърдата, белия дроб, кожата и лимфните възли (лимфом).

Съобщавани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения и много редки съобщения за апластична анемия. Случаи на централна и периферна демиелинизация са наблюдавани рядко и респективно много рядко при приложение на етанерцепт. Има редки съобщения за лупус, състояния, свързани с лупус и васкулит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следният списък от нежелани реакции се основава на опита от клиничните проучвания при възрастни и на постмаркетинговия опит.

За всеки системо-органен клас нежеланите реакции са изброени по честота (брой пациенти, за които се очаква да получат реакцията), като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Много редки $< 1/10\ 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации	Инфекция (вкл. инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, цистит, кожна инфекция)		Сериозни инфекции (вкл. пневмония, целулит, бактериален артрит, сепсис и паразитна инфекция)*	Туберкулоза, опортюнистична инфекция (вкл. инвазивни гъбични, протозойни, бактериални, атипични микобактериални, вирусни инфекции и Legionella)*		Реактивиране на хепатит В, listeria
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Немеланомен кожен рак* (вж. точка 4.4)	Злокачествен меланом (вж. точка 4.4), лимфом, левкемия		Меркел- клетъчен карцином (вж. точка 4.4), Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи			Тромбоцитопения, анемия, левкопения, неутропения	Панцитопения*	Апластична анемия*	Хемофагоцитна лимфо-хистиоцитоза (синдром на активиране на макрофагите)*
Нарушения на имунната система		Алергични реакции (вж. Нарушения на кожата и подкожната тъкан), образуване на автоантитела*	Васкулит (вкл. васкулит, позитивен за антитела срещу неутрофилите в цитоплазмата)	Сериозни алергични/анафилактични реакции (вкл. ангиоедем, бронхоспазм), саркоидоза		Влошаване на симптомите на дерматомиозит

Системо- органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до <1/10	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100	Редки $\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на нервната система	Главоболие			Демиелинизиращи процеси на ЦНС, предполагащи множествена склероза или локализирани демиелинизиращи състояния като неврит на зрителния нерв и трансверзален миелит (вж. точка 4.4), случаи на периферна демиелинизация, включително синдром на Guillain- Barré, хронична възпалителна демиелинизиращ а полиневропатия, демиелинизиращ а полиневропатия и мултифокална моторна невропатия (вж. точка 4.4), гърч		
Нарушения на очите			Увеит, склерит			
Сърдечни нарушения			Влошаване на застойна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4)	Новопоявила се сърдечна недостатъчност, застойна (вж. точка 4.4)		

Системо- органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до <1/10	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100	Редки $\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				Интерстициална белодробна болест (вкл. пневмонит и белодробна фиброза)*		
Стомашно- чревни нарушения			Възпалително заболяване на червата			
Хепато- билиарни нарушения			Повишени чернодробни ензими*	Автоимунен хепатит*		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, обрив	Ангиедем, псориазис (вкл. ново появил се или влошаване и пустулозен, предимно по дланите и ходилата), уртикария, псориазиформен обрив	Синдром на Stevens- Johnson, кожен васкулит (вкл. хиперсензитивен васкулит), еритема мултиформе, лихеноидни реакции	Токсична епидермална некролиза	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан				Кожен лупус еритематодес, подостър кожен лупус еритематодес, лупус- подобен синдром		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Гломерулонефрит		

Системо- органен клас	Много Чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до <1/10	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100	Редки $\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране (вкл. кървене, посиняване , еритем, сърбеж, болка, подуване)*	Пирексия				

*Вижте по-долу Описание на избрани нежелани реакции.

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

Наблюдавани са сто двадесет и девет (129) случаи на различни видове нови злокачествени заболявания при 4 114 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани при клиничните проучвания с етанерцепт за максимум приблизително 6 години, включително 231 пациенти, лекувани с етанерцепт в комбинация с метотрексат при 2-годишното активно-контролирано проучване. Наблюдаваните честоти и заболеваемостта при тези клинични проучвания са сходни с очакваните за изследваната популация. Съобщават се общо 2 случая на злокачествени заболявания при клиничните проучвания с продължителност от приблизително 2 години, включващи 240 лекувани с етанерцепт пациенти с псориатичен артрит. При клиничните проучвания, провеждани за повече от 2 години с 351 пациенти с анкилозиращ спондилит, се съобщават 6 случая на злокачествени заболявания при лекуваните с етанерцепт пациенти. В група от 2 711 пациенти с плакетен псориазис, лекувани с етанерцепт в двойнослепи и открити проучвания за максимум 2,5 години, се съобщават 30 случая на злокачествени заболявания и 43 случая на немеланомен кожен рак.

В група от 7 416 пациенти, лекувани с етанерцепт при клиничните проучвания с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит и псориазис, се съобщават 18 случая на лимфоми.

В постмаркетинговия период също са получени съобщения за различни злокачествени заболявания (включително карцином на гърдата и белия дроб и лимфом) (вж. точка 4.4).

Реакции на мястото на инжектиране

В сравнение с пациентите на плацебо пациентите с ревматични заболявания, лекувани с етанерцепт, имат значително по-висока честота на реакциите на инжекционното място (36% спрямо 9%). Реакциите на мястото на инжектиране обикновено възникват през първия месец. Средната продължителност е приблизително 3 до 5 дни. За повечето реакции на мястото на инжектиране в лечебните групи на етанерцепт не се прилага никакво лечение и повечето пациенти, на които е прилагано лечение, получават препарати за локално приложение като кортикостероиди или перорални антихистаминови средства. Освен това някои пациенти развиват повторни реакции на мястото на инжектиране, които се характеризират с кожна реакция на последното място на инжектиране заедно с едновременно поява на реакции на предишните места на инжектиране. Тези реакции по правило са преходни и не се появяват повторно с лечението.

При контролираните клинични изпитвания на пациенти с плакетен псориазис приблизително 13,6% от пациентите, лекувани с етанерцепт, развиват реакции на инжекционното място в сравнение с 3,4% от получаващите плацебо пациенти през първите 12 седмици от лечението.

Сериозни инфекции

При плацебо-контролираните проучвания не се наблюдава никакво повишение на честотата на сериозните инфекции (фатални, животозастрашаващи или налагащи хоспитализация или интравенозни антибиотици). Сериозни инфекции възникват при 6,3% от пациентите с ревматоиден артрит, лекувани с етанерцепт за максимум 48 месеца. Те включват абсцес (на различни места), бактериемия, бронхит, бурсит, целулит, холецистит, диария, дивертикулит, ендокардит (подозирен), гастроентерит, хепатит В, херпес зостер, рани на подбедриците, инфекции на устната кухина, остеомиелит, отит, перитонит, пневмония, пиелонефрит, сепсис, септичен артрит, синусит, кожна инфекция, кожни рани, инфекция на пикочните пътища, васкулит и ранева инфекция. При 2-годишното активно-контролирано проучване, при което пациентите са лекувани или само с етанерцепт, или само с метотрексат, или с етанерцепт в комбинация с метотрексат, честотите на сериозните инфекции са сходни между лечебните

групи. Въпреки това не може да се изключи, че комбинацията от етанерцепт с метотрексат може да е свързана с повишение в честотата на инфекциите.

Няма разлики в честотите на инфекциите между пациентите, лекувани с етанерцепт, и тези, лекувани с плацебо за плакaten псориазис в плацебо-контролирани изпитвания с продължителност до 24 седмици. Сериозните инфекции, получени от лекуваните с етанерцепт пациенти, включват целулит, гастроентерит, пневмония, холецистит, остеомиелит, гастрит, апендицит, стрептококов фасциит, миозит, септичен шок, дивертикулит и абсцес. При двойнослепите и открити клинични проучвания с псориазис артрит 1 пациент съобщава за сериозна инфекция (пневмония).

По време на лечението с етанерцепт се съобщават сериозни и инфекции с летален изход.. Съобщаваните патогени включват бактерии, микобактерии (включително туберкулоза), вируси и гъби. Някои възникват в рамките на няколко седмици след започване на лечение с етанерцепт при пациенти, които имат съпътстващи заболявания (напр. диабет, застойна сърдечна недостатъчност, анамнеза за активни или хронични инфекции), в допълнение към ревматоидния им артрит (вж. точка 4.4). Лечението с Fubelv може да повиши смъртността при пациенти с установен сепсис.

Съобщава се за опортюнистични инфекции във връзка с етанерцепт, включително инвазивни гъбични, паразитни (включително протозойни), вирусни (включително *herpes zoster*), бактериални (включително *Listeria* и *Legionella*) и атипични микобактериални инфекции. В група от сборни данни от клинични изпитвания общата честота на опортюнистичните инфекции е 0,09% за 15 402-те пациенти, получили етанерцепт. Адаптираната спрямо експозицията честота е 0,06 случая на 100 пациентогодини. От постмаркетинговия опит приблизително половината от всички съобщени случаи на опортюнистични инфекции в света са инвазивни гъбични инфекции. Най-често съобщаваните инвазивни гъбични инфекции са били причинени от *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* и *Histoplasma*. Инвазивни гъбични инфекции са причината за повече от половината от смъртните случаи сред пациентите, развили опортюнистични инфекции. Мнозинството от съобщенията за смъртен изход са при пациенти с пневмония, причинена от *Pneumocystis*, неуточнени системни гъбични инфекции и аспергилоза (вж. точка 4.4).

Автоантитела

В различни моменти от време са изследвани за автоантитела серумни проби от възрастни пациенти. От пациентите с ревматоиден артрит, изследвани за антинуклеарни антитела (ANA), процентът на пациентите, които са позитивни за нови ANA ($\geq 1:40$), е по-висок при пациентите, лекувани с етанерцепт (11%) отколкото при получаващите плацебо пациенти (5%). Процентът на пациентите, които са позитивни за нови анти-двойноверижна ДНК антитела е също по-висок при радиоимунологично определяне (15% от пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с 4% от получаващите плацебо пациенти) и при определяне с *Crithidia luciliae* (3% от пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с нито един от получаващите плацебо пациенти). Процентът пациенти, лекувани с етанерцепт, които развиват анти-кардиолипинови антитела, е повишен по сходен начин в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Влиянието на дългосрочното лечение с етанерцепт за развитието на аутоимунни заболявания не е известно.

Има редки съобщения за пациенти, включително пациенти положителни за ревматоиден фактор, които развиват други автоантитела заедно с лупус-подобен синдром или обриви, които са съвместими с подострия кожен лупус или дискоидния лупус по клинична картина и от биопсия.

Панцитопения и апластична анемия

Има постмаркетингови съобщения за панцитопения и апластична анемия, някои от които с фатален изход (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест

В контролираните клинични изпитвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,06% (честота „редки“). В контролираните клинични изпитвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на интерстициална белодробна болест е 0,47% (честота „нечести“). Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и пулмонална фиброза), понякога с фатален изход.

Съпътстващо лечение с анакинра

При проучвания, когато възрастни пациенти получават съпътстващо лечение с етанерцепт плюс анакинра, се наблюдава по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с етанерцепт самостоятелно и 2% от пациентите (3/139) развиват неутропения (абсолютен брой неутрофили $<1\ 000/\text{mm}^3$). Докато е с неутропения един пациент развива целулит, който отшумява след хоспитализирането (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишени чернодробни ензими

В двойнослепите периоди на контролираните клинични изпитвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,54% (честота „нечести“). В двойнослепите периоди на контролираните клинични изпитвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на нежелани събития „повишени чернодробни ензими“ е 4,18% (честота „чести“).

Автоимунен хепатит

В контролираните клинични проучвания на етанерцепт при всички показания, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит при пациентите, получаващи етанерцепт без съпътстващ метотрексат, е 0,02% (честота „редки“). В контролираните клинични проучвания, при които се допуска едновременно лечение с етанерцепт и метотрексат, честотата (процент на възникване) на автоимунен хепатит е 0,24% (честота „нечести“).

Педиатрична популация

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

По правило нежеланите реакции при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти. Разликите от възрастните и други специални съображения се обсъждат в следващите абзаци.

Наблюдаваните видове инфекции в клиничните изпитвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 18 години по правило са леки до умерени и съответстват

на наблюдаваните често при амбулаторни групи деца. Съобщаваните тежки нежелани реакции включват варицела с признаци и симптоми на асептичен менингит, който отшумява без последствия (вж. също точка 4.4), апендицит, гастроентерит, депресия/личностно разстройство, кожни рани, езофагит/гастрит, септичен шок от група А стрептококи, захарен диабет тип I и мекотъканни и постоперативни раневи инфекции.

При едно проучване при деца с ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години 43 от 69 (62%) деца развиват инфекция, докато получават етанерцепт за период от 3 месеца от

проучването (част 1 - открита), а честотата и тежестта на инфекциите са сходни при 58 пациенти, завършили 12 месеца от откритото продължение на терапията. Видът и процентът на нежеланите реакции при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит са сходни с тези, наблюдавани при проучвания с етанерцепт при възрастни пациенти с ревматоиден артрит, и повечето са леки. Няколко нежелани реакции се съобщават по-често при 69 пациенти с ювенилен идиопатичен артрит, получаващи 3 месеца етанерцепт, в сравнение с 349 възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Тук се включват главоболие (19% от пациентите, 1,7 събития на пациентогодина), гадене (9%, 1,0 събитие на пациентогодина), коремни болки (19%, 0,74 събития на пациентогодина) и повръщане (13%, 0,74 събития на пациентогодина).

Има 4 съобщения за синдром на активиране на макрофагите от клинични изпитвания при ювенилен идиопатичен артрит.

Нежелани реакции при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

В едно 48-седмично проучване при 211 деца на възраст от 4 до 17 години с плакетен псориазис в детска възраст, съобщените нежелани реакции са подобни на наблюдаваните в предишни проучвания при възрастни с плакетен псориазис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не се наблюдава никаква ограничаваща дозата токсичност по време на клиничните изпитвания на пациенти с ревматоиден артрит. Най-високото оценявано дозово ниво е интравенозна натоварваща доза от 32 mg/m², последвана от подкожни дози от 16 mg/m², прилагани два пъти седмично. Един пациент с ревматоиден артрит по грешка си е прилагал сам 62 mg етанерцепт подкожно два пъти седмично за 3 седмици без да получи нежелани ефекти. Няма известен антидот за етанерцепт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращия фактор алфа (TNF-α), АТС код: L04AB01

Fubelv е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тумор-некротизиращият фактор (TNF) е доминиращ цитокин във възпалителния процес на ревматоидния артрит. Повишени нива на TNF се откриват също в синовията и псориазисните плаки на пациенти с псориазисен артрит и в серума и синовиалната тъкан на пациенти с анкилозиращ спондилит. При плакетен псориазис инфилтрацията от клетките на възпалението, включително Т-клетки, води до повишени нива на TNF в псориазисните лезии в сравнение с нивата в незасегнатата кожа. Етанерцепт е конкурентен инхибитор на свързването на TNF към неговите рецептори на повърхността на клетките и така инхибира биологичната активност на

TNF. TNF и лимфотоксин са проинфламаторни цитокини, които се свързват с два отделни рецептора на клетъчната повърхност: 55-килодалтоновия (p55) и 75-килодалтоновия (p75) рецептори за тумор-некротизиращия фактор (TNFR). И двата TNFR в естествени условия съществуват като мембраносвързани и разтворими форми. Счита се, че разтворимите TNFR регулират биологичната активност на TNF.

TNF и лимфотоксин съществуват предимно като хомотримери, като биологичната им активност зависи от кръстосаното свързване на TNFR на клетъчната повърхност. Димерните разтворими рецептори като етанерцепт притежават по-висок афинитет за TNF от мономерните рецептори и са значително по-мощни конкурентни инхибитори на свързването на TNF към клетъчните му рецептори. Освен това използването на Fc района на имуноглобулините като фузионен елемент в конструкцията на димерен рецептор дава по-дълъг серумен полуживот.

Механизъм на действие

По-голяма част от патологичните състояния на ставите при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит и на кожата при плакетен псориазис се медиатират от проинфламаторни молекули, които са свързани в мрежа, контролирана от TNF. Смята се, че механизмът на действие на етанерцепт е неговото конкурентно инхибиране на свързването на TNF към TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медиаторите от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен. Етанерцепт може също да модулира биологичните отговори, контролирани от допълнителни молекули по-надолу в сигналния път (напр. цитокини, адхезионни молекули или протеинази), които се индуцират или регулират от TNF.

Клинична ефикасност и безопасност

Тази част представя данни от четири рандомизирани контролирани изпитвания при възрастни с ревматоиден артрит, едно проучване при възрастни с псориатичен артрит, едно проучване при възрастни с анкилозиращ спондилит, две проучвания при възрастни с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени, четири проучвания при възрастни с плакетен псориазис, три проучвания при ювенилен идиопатичен артрит и едно проучване при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

Възрастни пациенти с ревматоиден артрит

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 234 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които са имали неуспешно лечение с поне едно, но не повече от четири антиревматоидни средства (МБАРС). Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg етанерцепт или плацебо подкожно два пъти седмично в продължение на 6 последователни месеца. Резултатите от това контролирано проучване се изразяват в процентно подобрене на ревматоидния артрит, като се използват критериите за отговор на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology) (ACR).

Отговорите ACR 20 и 50 са по-високи при пациентите, лекувани с етанерцепт, на 3-я и 6-я месец, отколкото при пациентите, получавали плацебо (ACR 20: етанерцепт 62% и 59%, плацебо 23% и 11%, съответно на 3-я и 6-я месец; ACR 50: етанерцепт 41% и 40%, плацебо 8% и 5%, съответно на 3-я и 6-я месец; $p < 0,01$ етанерцепт спрямо плацебо във всички времеви точки както за ACR 20, така и ACR 50 отговора).

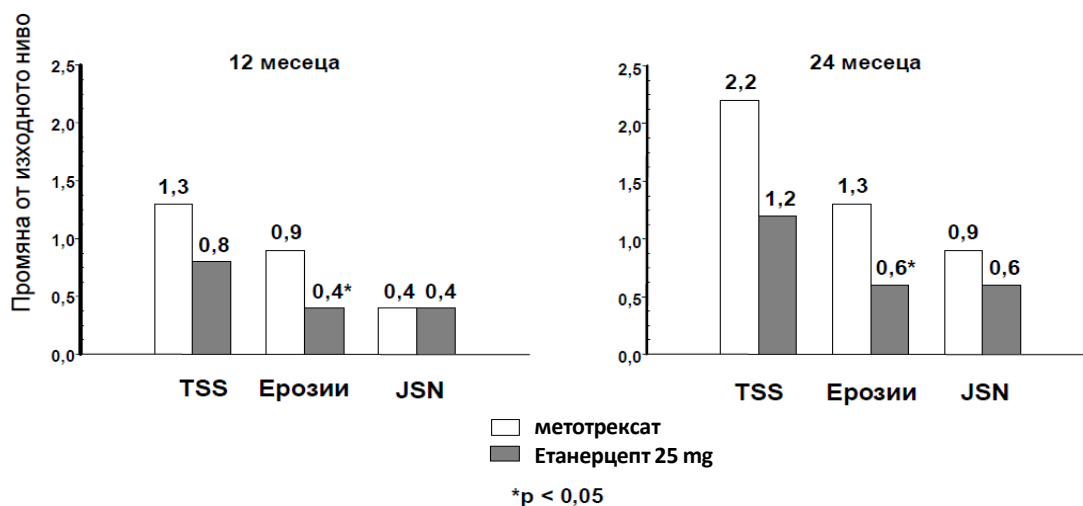
Приблизително 15% от лицата, които получават етанерцепт, достигат ACR 70 отговор на 3-я и 6-я месец към по-малко от 5% от лицата в рамото на плацебо. Измежду пациентите, получаващи етанерцепт, клиничните отговори обикновено се наблюдават в рамките на 1 до 2 седмици след

започване на терапията и почти винаги възникват до 3-я месец. Наблюдава се дозов отговор. Резултатите с 10 mg са междинни между плацебо и 25 mg. Етанерцепт е значимо по-добър от плацебо по всички компоненти на критериите на ACR, както и по другите мерки за активност на заболяването при ревматоидния артрит, които не са включени в критериите за отговор на ACR като сутрешната скованост. Въпросникът за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), който включва инвалидност, виталност, психично здраве, общо здравословно състояние и подразделите на свързаното с артрит здравословно състояние, е прилаган на всеки 3 месеца по време на проучването. Всички подраздели на HAQ са подобрени при пациентите, лекувани с етанерцепт, в сравнение с контролите на 3-я и 6-я месец. След спиране на етанерцепт симптомите на артрит обикновено се възобновяват в рамките на един месец. Въз основа на резултатите от откритите проучвания възобновяването на лечението с етанерцепт след спирането му за максимум 24 месеца води до същите по величина отговори, както при пациентите, които получават етанерцепт без прекъсване на терапията. Продължителни трайни отговори се наблюдават за максимум 10 години в откритите продължения на изпитванията, когато пациентите са получавали етанерцепт без прекъсване.

Ефикасността на етанерцепт е сравнена с метотрексат при едно трето рандомизирано, активно-контролирано проучване със заслепени рентгенографски оценки като първична крайна точка при 632 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит (<3 години давност), които никога не са получавали лечение с метотрексат. Прилагани са дози от 10 mg или 25 mg етанерцепт подкожно два пъти седмично за максимум 24 месеца. Дозите метотрексат са увеличавани от 7,5 mg/седмица до максимум 20 mg/седмица през първите 8 седмици от проучването и са прилагани в продължение на 24 месеца. Клинично подобрене, включително начало на действието в рамките на 2 седмици, с етанерцепт 25 mg е подобно на наблюдаваното при предхождащите проучвания и е поддържано за 24 месеца. На изходното ниво пациентите имат умерена степен на инвалидност със средни HAQ скорове от 1,4 до 1,5. Лечението с етанерцепт 25 mg води до значително подобрене на 12-я месец, като около 44% от пациентите постигат нормален HAQ скор (по-малко от 0,5). Тази полза се поддържа до 2 година от това проучване.

При това проучване структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и се изразява като промяна в общия скор (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скор за ерозиите и скор за стесняване на ставната цепка (Joint Space Narrowing, JSN). Рентгенографските снимки на ръката/китката и ходилото са разчитани на изходното ниво и на 6-я, 12-я и 24-я месец. Дозата от 10 mg етанерцепт има съответно по-слаб ефект върху структурното увреждане отколкото дозата от 25 mg. Етанерцепт 25 mg има значимо превъзходство спрямо метотрексат за скоровете за ерозиите както на 12-я, така и на 24-я месец. Разликите в TSS и JSN не са статистически значими между метотрексат и етанерцепт 25 mg. Резултатите са показани на фигурата по-долу.

Рентгенографска прогресия: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат при пациенти с РА с давност <3 години



При едно друго активно-контролирано, двойносляпо, рандомизирано проучване са сравнени клиничната ефикасност, безопасността и рентгенографската прогресия при пациенти с РА, лекувани само с етанерцепт (25 mg два пъти седмично), само с метотрексат (7,5 до 20 mg седмично, медиана на дозата 20 mg) и на комбинация от етанерцепт и метотрексат, започнати едновременно, при 682 възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит с давност от 6 месеца до 20 години (медиана 5 години), които са имали по-лош от задоволителния отговор към поне 1 болест-модифициращо антиревматично средство (МБАРС) с изключение на метотрексат.

Пациентите в терапевтичната група на етанерцепт в комбинация с метотрексат имат значимо по-големи ACR 20, ACR 50, ACR0 отговори и подобрение на скоросте DAS и HAQ както на 24-та, така и на 52-та седмица от пациентите в която и да е от групите на самостоятелна терапия (резултатите са показани в таблицата по-долу).

След 24 месеца са наблюдавани също значими предимства за етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с етанерцепт и монотерапията с метотрексат.

Резултати за клинична ефикасност на 12-я месец: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат спрямо етанерцепт в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години

Крайна точка	Метотрексат (n = 228)	Етанерцепт (n=223)	Етанерцепт + Метотрексат (n=231)
ACR Отговори^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			
Изходен скор ^b	5.5	5.7	5.5
Скор на седмица 52 ^b	3.0	3.0	2.3†,φ
Ремисия ^c	14%	18%	37%†,φ
HAQ			
Изходно ниво	1.7	1.7	1.8
Седмица 52	1.1	1.0	0.8†,φ

a: Пациентите, които не завършват 12 месеца в проучването, се приемат за нон-респондери.

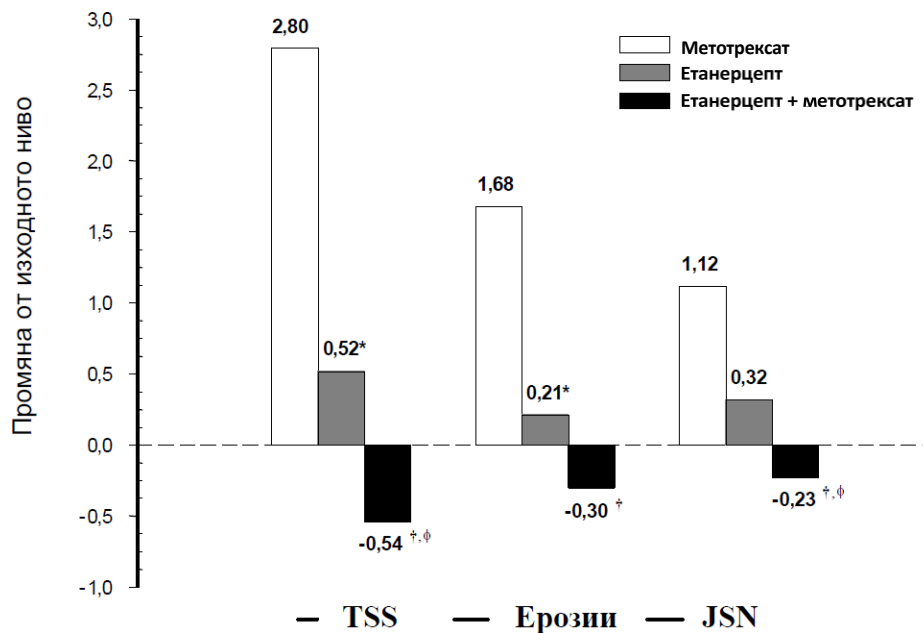
b: Стойностите за Скората за активност на заболяването (DAS) са средни.

c: Ремисията се дефинира като DAS

Чифтово сравнение на р-стойности: † = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо метотрексат и □ = $p < 0,05$ за сравненията на етанерцепт + метотрексат спрямо етанерцепт

Рентгенографската прогресия след 12 месеца е значимо по-малка в групата на етанерцепт отколкото в групата на метотрексат, докато комбинацията е значимо по-добра от който и да е вид монотерапия при забавяне на рентгенографската прогресия (вж. фигурата по-долу).

Рентгенографска прогресия: сравнение на етанерцепт спрямо метотрексат спрямо етанерцепт в комбинация с метотрексат при пациенти с РА с давност от 6 месеца до 20 години (резултати на 12-я месец)



Чифтово сравнение на р-стойности:

* = $p < 0,05$ за сравнения на етанерцепт спрямо метотрексат,

† = $p < 0,05$ за сравнения на етанерцепт + метотрексат спрямо метотрексат, и

□ = $p < 0,05$ за сравнения на етанерцепт + метотрексат спрямо етанерцепт

Значими предимства за етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с монотерапията с етанерцепт и монотерапията с метотрексат се наблюдават също след 24 месеца. По подобен начин значимите предимства за монотерапията с етанерцепт в сравнение с монотерапията с метотрексат също се наблюдават след 24 месеца.

При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 24-я месец е по-висок в групата на етанерцепт в комбинация с метотрексат в сравнение с групите само на етанерцепт и само на метотрексат (съответно 62%, 50% и 36%; $p < 0,05$). Разликата между етанерцепт самостоятелно и метотрексат самостоятелно също е значима ($p < 0,05$). Измежду пациентите, които завършват пълни 24 месеца на терапия при проучването, честотите на липса на прогресия са съответно 78%, 70% и 61%.

Безопасността и ефикасността на 50 mg етанерцепт (две подкожни инжекции от 25 mg),

прилаган веднъж седмично, са оценени при едно двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 420 пациенти с активен РА. При това проучване 53 пациенти получават плацебо, 214 пациенти получават 5 mg етанерцепт веднъж седмично, а 153 пациенти получават 25 mg етанерцепт два пъти седмично. Профилите на безопасност и ефикасност на двата вида лечебни схеми с етанерцепт са сравними на 8-та седмица по ефектите си върху признаците и симптомите на РА. Данните на 16-та седмица не показват сравнимост (не по-малка ефективност) между двете схеми.

Възрастни пациенти с псориатичен артрит

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 205 пациенти с псориатичен артрит. Пациентите са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен псориатичен артрит (≥ 3 подути стави и ≥ 3 болезнени стави) в поне една от следните форми: (1) засягане на дисталните интерфалангеални (DIP) стави; (2) полиартрит (липса на ревматоидни възли и наличие на псориазис); (3) мутилиращ артрит; (4) асиметричен псориатичен артрит; или (5) спондилит-подобна анкилоза. Пациентите имат също плакетен псориазис с квалифицираща таргетна лезия с диаметър ≥ 2 cm. Пациентите са лекувани преди това с НСПВС (86%), МБАРС (80%) и кортикостероиди (24%). Пациентите, които понастоящем са на лечение с метотрексат (стабилни за ≥ 2 месеца), могат да продължат на стабилна доза от ≤ 25 mg/седмица метотрексат. Прилагани са подкожно дози от 25 mg от етанерцепт (въз основа на проучванията за установяване на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо два пъти седмично за 6 месеца. В края на двойносляпото проучване пациентите са имали възможност да се включат в дългосрочно открито продължаващо проучване с общо времетраене две години.

Клиничните отговори са изразени като процент от пациентите, постигащи ACR 20, 50 и 70 отговор, и проценти подобрение според критериите за отговор при псориатичен артрит (PsARC). Резултатите са обобщени в таблицата по-долу.

Отговори на пациентите с псориатичен артрит в едно плацебо-контролирано изпитване

Отговор с псориатичен артрит		Процент от пациентите	
		Плацебо n = 104	Етанерцепт ^a n = 101
ACR 20	3-я месец	15	59 ^b
	6-я месец	13	50 ^b
ACR 50	3-я месец	4	38 ^b
	6-я месец	4	37 ^b
ACR 70	3-я месец	0	11 ^b
	6-я месец	1	9 ^c
PsARC	3-я месец	31	72 ^b
	6-я месец	23	70 ^b

^a 25 mg етанерцепт подкожно два пъти седмично

^b $p < 0,001$, етанерцепт спрямо плацебо

^c $p < 0,01$, етанерцепт спрямо плацебо

Сред пациентите с псориатичен артрит, които получават етанерцепт, клиничните отговори са явни по време на първата визита (4 седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Етанерцепт е значимо по-добър от плацебо по всички мерки за активност на заболяването ($p < 0,001$), а отговорите са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. Качеството на живот при пациенти с псориатичен артрит е оценено във всеки времеви момент чрез индекса за инвалидност на HAQ. Скорът от индекса за инвалидност е подобрен значително във всички времеви моменти при пациенти с псориатичен артрит, лекувани с етанерцепт, в сравнение с плацебо ($p < 0,001$).

Рентгенографските изменения са оценени в проучването на псориатичен артрит. Рентгенографски снимки на ръце и китки са правени на изходното ниво и на 6, 12 и 24 месец.

Измененият скор TSS на 12 месеца е даден в таблицата по-долу. При един анализ, при който всички отпаднали от проучването пациенти по каквато и да е причина се разглеждат като имащи прогресия, процентът на пациентите без прогресия (промяна в TSS $\leq 0,5$) на 12-я месец е по-висок в групата на етанерцепт в сравнение с групата на плацебо (респективно 73% спрямо 47%, $p \leq 0,001$). Ефектът на етанерцепт върху рентгенографската прогресия се запазва при пациенти, които продължават с лечение през втората година. Забавянето на увреждането на периферните стави се наблюдава при пациенти със засягане на ставите от симетричен полиартрит.

Средногодишна (SE) промяна от изходното ниво в общия скор (Total Sharp Score)

Време	Плацебо (n = 104)	Етанерцепт (n = 101)
Месец 12	1.00 (0.29)	-0.03 (0.09) ^a

S = стандартна грешка

^a $p = 0,0001$

Лечението с етанерцепт води до подобрене на физическата функция по време на двойнослепия период и тази полза се запазва по време на по-продължителната експозиция от максимум 2 години.

Липсват достатъчно доказателства за ефикасността на етанерцепт при пациенти с подобни на анкилозиращ спондилит и на инвалидизиращ артрит псориатични артропатии поради малкия брой изследвани пациенти.

Не е провеждано проучване при пациенти с псориатичен артрит чрез използване на схема на прилагане с 50 mg веднъж седмично. Доказателствата за ефикасност на схемата на прилагане веднъж дневно при тази група пациенти се основават на данните от проучването при пациентите с анкилозиращ спондилит.

Възрастни пациенти с анкилозиращ спондилит

Ефикасността на етанерцепт при анкилозиращ спондилит е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи проучвания, сравняващи приложението на 25 mg етанерцепт два пъти седмично с плацебо. Набрани са общо 401 пациенти, от които 203 са лекувани с етанерцепт. Най-голямото от тези проучвания (n=277) набира пациенти, които са между 18 и 70-годишна възраст и имат активен анкилозиращ спондилит, дефиниран скор по визуална аналогова скала (VAS) от ≥ 30 за средна продължителност и интензитет на сутрешната скованост плюс VAS скор от ≥ 30 за поне 2 от следните 3 параметри: обща оценка на пациента, средната от стойностите на VAS за нощна гръбначна болка и обща гръбначна болка, средното от 10-те въпроса от Функционален индекс на Бат за анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (BASFI). Пациентите, получаващи МБАРС, НСПВС или кортикостероиди, могат да ги продължат в стабилни дози. Пациентите с пълна анкилоза на гръбначния стълб не са включени в проучването. Прилагани са дози от 25 mg етанерцепт (въз основа на проучванията за определяне на дозата при пациенти с ревматоиден артрит) или плацебо подкожно два пъти седмично за 6 месеца на 138 пациенти.

Първичната мярка за ефикасност (ASAS 20) е $\geq 20\%$ подобрене по поне 3 от 4 от домейните на Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) (общи оценки на пациентите, болка в гърба, BASFI и възпаление) и липса на влошаване в оставащия домейн. Отговорите ASAS 50 и 70 използват същите критерии със съответно 50% подобрене или 70% подобрене.

В сравнение с плацебо лечението с етанерцепт води до значими подобрения в ASAS 20, ASAS 50 и ASAS 70 до 2 седмици след започване на терапията.

Отговори на пациентите с анкилозиращ спондилит в едно плацебо-контролирано проучване

Отговор на анкилозиращия спондилит	Процент от пациентите	
	Плацебо N = 139	Етанерцепт N = 138
ASAS 20		
2 седмици	22	46 ^a
3 месеца	27	60 ^a
6 месеца	23	58 ^a
ASAS 50		
2 седмици	7	24 ^a
3 месеца	13	45 ^a
6 месеца	10	42 ^a
ASAS 70		
2 седмици	2	12 ^b
3 месеца	7	29 ^b
6 месеца	5	28 ^b

^a p<0,001, етанерцепт спрямо плацебо

^b p = 0,002, етанерцепт спрямо плацебо

Измежду пациентите с анкилозиращ спондилит, които получават етанерцепт, клиничните отговори са явни по време на първата визита (седмици) и се поддържат през 6-те месеца на терапията. Отговорите са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо лечение на изходното ниво.

Подобни резултати са получени и при 2-те по-малки проучвания с анкилозиращ спондилит.

При четвъртото проучване безопасността и ефикасността на 50 mg етанерцепт (две подкожни инжекции от 25 mg), прилагани веднъж седмично, спрямо 25 mg етанерцепт, прилагани два пъти седмично, са оценени при едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 356 пациенти с активен анкилозиращ спондилит. Профилите на безопасност и ефикасност на схемите с 50 mg веднъж седмично и 25 mg два пъти седмично са сходни.

Възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени

Проучване 1

Ефикасността на етанерцепт при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски промени (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-AxSpa) е оценена в рандомизирано, 12-седмично, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване. Проучването оценява 215 възрастни пациенти (модифицирана “intent-to-treat” (ITT) популация) с активен nr-AxSpa (възраст от 18 до 49 години), определени като онези пациенти, които отговарят на критериите за аксиален спондилоартрит по класификацията на ASAS, но не и на модифицираните нюйоркски критерии за АС. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. През двойнослепия период пациентите приемат етанерцепт 50 mg седмично или плацебо за 12 седмици. Първичната мярка за ефикасност (ASAS 40) е 40% подобрение по най-малко три от четирите домейна на ASAS и липса на влошаване в оставащия домейн. Двойнослепият период е последван от открит период, през който всички пациенти приемат етанерцепт 50 mg седмично за максимум допълнителни 92 седмици. На изходно ниво и на седмица 12 и 104 се провеждат изследвания с ЯМР на сакроилиачната става и

гръбначния стълб за оценка на възпалението.

В сравнение с плацебо лечението с етанерцепт води до статистически значимо подобрение в ASAS 40, ASAS 20 и ASAS 5/6. Наблюдава се и значимо подобрение на частичната ремисия по ASAS и BASDAI 50. Резултатите на седмица 12 са показани в таблицата по-долу.

Отговор по отношение на ефикасността в плацебо-контролирано проучване при nr-AxSpa: процент на пациентите, достигнали крайните точки

Клинични отговори през двойнослепия период на седмица 12	Плацебо N=106 до 109*	Етанерцепт N=103 до 105*
ASAS** 40	15.7	32.4 ^b
ASAS 20	36.1	52.4 ^c
ASAS 5/6	10.4	33.0 ^a
Частична ремисия по ASAS	11.9	24.8 ^c
BASDAI***50	23.9	43.8 ^b

* Някои пациенти не предоставят пълни данни за всяка от крайните точки.

** ASAS = Международно дружество за оценка на спондилоартритите (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

*** Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI)

^a: p<0,001, ^b: <0,01 и ^c: <0,05 съответно между етанерцепт и плацебо

На седмица 12 при пациентите, приемащи етанерцепт, има статистически значимо подобрение на оценката според критериите на Канадския консорциум за изследване на спондилоартритите (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, SPARCC) за сакроилиачната става, измерено чрез ЯМР. Коригираното средно изменение спрямо изходната стойност е 3,8 за лекуваните с етанерцепт (n=95) спрямо 0,8 за приемалите плацебо (n=105) пациенти (p<0,001). На седмица 104 средното изменение от изходно ниво по критериите на SPARCC, измерено чрез ЯМР, за всички пациенти, лекувани с етанерцепт, е било 4,64 за сакроилиачната става (n=153) и 1,40 за гръбначния стълб (n=154).

Етанерцепт демонстрира статистически значимо по-голямо подобрение на седмица 12 спрямо изходната стойност в сравнение с плацебо при повечето оценки на свързаното със здравословното състояние качество на живот и физическите функции, включително функционалния индекс при анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI), общата оценка на здравословното състояние по EuroQol 5D и оценката на физическия компонент по SF-36.

Клиничните отговори сред пациентите с nr-AxSpa, приемали етанерцепт, са видни към момента на първата визита (2 седмици) и се запазват през 2-те години лечение. Подобрението в качеството на живот и физическите функции, свързано със здравословното състояние, също се запазва през 2-те години лечение. Данните от 2-те години не разкриват нови находки, свързани с безопасността. На седмица 104, 8 от участниците са имали прогресия до Степен 2 (двустранно), оценена чрез рентгенографско изследване, според модифицираните Нюйоркски критерии за радиологичност (New York Radiological Grade), показателно за аксиална спондилоартропатия.

Проучване 2

Многоцентрово, открито проучване, фаза 4, с 3 периода за оценка на оттегляне от лечението и повторното лечение с етанерцепт при пациенти с активен nr-AxSpa, при които е постигнат адекватен отговор (неактивното заболяване е дефинирано като Скор за активност на

заболяването анкилозиращ спондилит (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) - С-реактивен протеин (CRP) под 1,3) след 24 седмици лечение.

209 възрастни пациенти с активен пг-AxSpa (на възраст от 18 до 49 години), дефинирани като пациенти, отговарящи на критериите за класифициране по Международното дружество за оценка на спондилоартрит (Assessments in Spondyloarthritis International Society, ASAS) на аксиален спондилоартрит (но неотговарящи на модифицираните Нюйоркски критерии за AC), с положителни находки при ЯМР (активно възпаление при ЯМР, предполагащо във висока степен сакроилеит, свързан със SpA) и/или положителен hsCRP (дефинирано като високочувствителен С-реактивен протеин [hsCRP] > 3 mg/l), както и с наличие на активни симптоми, дефинирани чрез ASDAS CRP, по-висок или равен на 2,1 при скрининговата визита, получават открито етанерцепт 50 mg седмично плюс установеното основно лечение с НСПВС при оптималната поносима противовъзпалителна доза, за 24 седмици през период 1. Изисква се също пациентите да имат недостатъчен отговор или непоносимост към две или повече НСПВС. На седмица 24, 119 (57%) пациенти постигат неактивно заболяване и влизат в период 2 – фаза на оттегляне от лечението с продължителност 40 седмици, през която приемът на етанерцепт от участниците е прекратен, но се поддържа основното лечение с НСПВС. Първичният измерител на ефикасността е поява на обостряне (дефинирано като ASDAS-CUE (скорост на утаяване на еритроцитите), по-висока или равна на 2,1) в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с етанерцепт. Пациентите, при които се наблюдава обостряне, са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за 12 седмици (период 3).

През период 2 процентът на пациентите с ≥ 1 обостряне се увеличава от 22% (25/112) на седмица 4 на 67% (77/115) на седмица 40. Общо 75% (86/115) от пациентите получават обостряне в някаква времева точка в рамките на 40 седмици след оттегляне от лечението с етанерцепт.

Основната вторична цел на проучване 2 е да се изчисли времето до обостряне след оттегляне на етанерцепт и допълнително да се сравни времето до обостряне спрямо пациентите от проучване 1, които отговарят на изискванията за включване във фазата на оттегляне от лечението на проучване 2 и продължават лечението с етанерцепт.

Медианата на времето до обостряне след оттегляне от лечението с етанерцепт е 16 седмици (95% CI: 13–24 седмици). По-малко от 25% от пациентите в проучване 1, при които няма оттегляне от лечението, получават обостряне през съответните 40 седмици, както в период 2 на проучване 2. Времето до обостряне е статистически значимо по-кратко при участниците с прекратяване на лечението с етанерцепт (проучване 2) в сравнение с участниците, които получават непрекъснато лечение с етанерцепт (проучване 1), $p < 0,0001$.

От 87-те пациенти, които влизат в период 3 и са лекувани с етанерцепт 50 mg седмично за 12 седмици, 62% (54/87) постигат отново неактивно заболяване, като 50% от тях го постигат отново в рамките на 5 седмици (95% CI: 4–8 седмици).

Възрастни пациенти с плакетен псориазис

Етанерцепт се препоръчва за употреба при пациенти, както е дефинирано в точка 4.1. Пациентите, които „не успяват да отговорят“ в таргетната група, са дефинирани чрез недостатъчен отговор (PASI<50 или PGA по-слаб от добър) или влошаване на заболяването по време на лечението, и които са получавали адекватна доза за достатъчно дълго време, за да се оцени отговора с поне една от трите налични основни видове системна терапия.

Ефикасността на етанерцепт спрямо другите видове системна терапия при пациентите с умерено тежък до тежък псориазис (отговарящи на други видове системна терапия) не е оценявана при проучвания директно сравняващи етанерцепт с други видове системна терапия.

Вместо това безопасността и ефикасността на етанерцепт са оценени при четири рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Първичната крайна точка за ефикасност и при четирите проучвания е частта от пациентите във всяка лечебна група, които постигат PASI 75 (т.е. поне 75% подобрение на скората от Psoriasis Area and Severity Index от изходното ниво) на 12-ата седмица.

Проучване 1 е фаза 2 проучване при пациенти с активен, но клинично стабилен плакетен псориазис, засягащ $\geq 10\%$ от повърхността на тялото, които са на възраст ≥ 18 години. Сто и дванадесет (112) пациенти са рандомизирани да получават доза от 25 mg етанерцепт ($n=57$) или плацебо ($n=55$) два пъти седмично за 24 седмици.

Проучване 2 оценява 652 пациенти с хроничен плакетен псориазис, като използва същите критерии за включване както проучване 1 с добавяне на минимална площ на псориазиса и индекс на тежест (PASI) 10 при скрининга.

Етанерцепт се прилага в дози от 25 mg веднъж седмично, 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично за 6 последователни месеца. По време на първите 12 седмици от двойнослепия лечебен период пациентите получават плацебо или една от горните три дози етанерцепт. След 12 седмици лечение пациентите в групата на плацебо започват заслепено лечение с етанерцепт (25 mg два пъти седмично), а пациентите в групата на активно лечение продължават до 24-та седмица на дозата, към която първоначално са рандомизирани.

Проучване 3 оценява 583 пациенти и има същите критерии за включване както проучване 2. Пациентите в това проучване получават доза от 25 mg или 50 mg етанерцепт или плацебо два пъти седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 25 mg етанерцепт два пъти седмично за допълнителни 24 седмици.

Проучване 4 оценява 142 пациенти и има същите критерии за включване като проучвания 2 и 3. Пациентите в това проучване получават доза от 50 mg етанерцепт или плацебо веднъж седмично за 12 седмици и след това всички пациенти получават открито лечение с 50 mg етанерцепт веднъж седмично за допълнителни 12 седмици.

При проучване 1 в групата на лечение с етанерцепт значимо по-голяма част от пациентите са с PASI 75 отговор на 12-та седмица (30%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p<0,0001$). На 24-та седмица 56% от пациентите в групата, лекувана с етанерцепт, са постигнали PASI 75 в сравнение с 5% от получаващите плацебо пациенти. Основните резултати от проучвания 2, 3 и 4 са показани по-долу.

Отговори на пациентите с псориазис в проучвания 2, 3 и 4

Отговор (%)	Проучване 2					Проучване 3			Проучване 4		
	Плацебо	Етанерцепт				Етанерцепт	Етанерцепт		Етанерцепт	Етанерцепт	
		25 mg ДПС		50 mg ДПС			25 mg ДПС	50 mg ДПС		50 mg ДПС	50 mg ДПС
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	сед. 12	сед. 12	сед. 24 ^a	сед. 12	сед. 24 ^a	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 12	сед. 12	Сед. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGAbчист или чист	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ в сравнение с плацебо

^a Не са правени статистически сравнения с плацебо на 24-ата седмица при проучвания 2 и 4, тъй като изходната група на плацебо започва да получава етанерцепт 25 mg ДПС или 50 mg веднъж седмично от 13-ата седмица до 24-ата седмица.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Чист или почти чист се дефинира като 0 или 1 по скалата от 0 до 5.

Измежду пациентите с плакетен псориазис, които получават етанерцепт, значими отговори, в сравнение с плацебо, са видими по време на първата визита (2 седмици) и се поддържат през 24-те седмици от терапията.

Проучване 2 има период на отнемане на лекарството, по време на който пациентите, достигнали подобрение на PASI от най-малко 50% на 24-та седмица, спират лечението. Пациентите са наблюдавани без лечение за поява на ребаунд ефект ($PASI \geq 150\%$ от изходния) и за времето на рецидива (дефиниран като загуба на поне половината от постигнатото подобрение между изходното ниво и 24-та седмица). По време на периода на отнемане симптомите на псориазиса постепенно се появяват отново с медиана на времето до рецидива на заболяването от 3 месеца. Не се наблюдават ребаунд пристъп на заболяването и свързани с псориазиса сериозни нежелани реакции. Има известни доказателства в подкрепа на ползата от повторно лечение с етанерцепт при пациенти, отговарящи първоначално на лечението.

При проучване 3 повечето пациенти (77%), които първоначално са рандомизирани на 50 mg два пъти седмично и са имали повишаване на дозата етанерцепт на 12-та седмица до 25 mg два пъти седмично, поддържат своя PASI 75 отговор до 36-та седмица. За пациентите, които получават 25 mg два пъти седмично по време на проучването, PASI 75 отговорът продължава да се подобрява между седмици 12 и 36.

При проучване 4 в групата на лечение с етанерцепт по-голям дял от пациентите са с PASI 75 в седмица 12 (38%) в сравнение с групата, получаваща плацебо (2%) ($p < 0,0001$). За пациентите, получавали 50 mg веднъж седмично през цялото проучване, отговорите за ефикасност продължават да се подобряват, като 71% постигат PASI 75 на 24-ата седмица.

В продължителни (до 34 месеца) открити проучвания, при които етанерцепт се прилага без прекъсване, клиничните отговори се запазват и безопасността е сравнима с по-краткосрочните проучвания.

Анализът на данните от клиничните проучвания не разкрива никакви болестни характеристики

на изходно ниво, които биха помогнали на лекарите в избора на най-подходящия вариант на прилагане (с прекъсване или без прекъсване). Следователно изборът на лечение със или без прекъсване трябва да се базира на преценката на лекаря и нуждите на отделния пациент.

Антитела срещу етанерцепт

Открити са антитела срещу етанерцепт в серума на някои пациенти, лекувани с етанерцепт. Обичайно тези антитела не са неутрализиращи и преходни. По всяка вероятност няма връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите реакции.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Безопасността и ефикасността на етанерцепт са оценени при едно проучване от две части при 69 деца с протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които имат различно по вид начало на ювенилния идиопатичен артрит (полиартрит, олигоартрит, системна форма). Набрани са пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерена до тежка активност на протичащия като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са рефрактерни или с непоносимост към метотрексат. Пациентите остават на постоянна доза от едно нестероидно противовъзпалително средство и/или преднизон ($<0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg). При част 1 всички пациенти получават 0,4 mg/kg (максимум 25 mg на доза) етанерцепт подкожно два пъти седмично. При част 2 пациентите с клиничен отговор на ден 90 са рандомизирани да останат на етанерцепт или да получават плацебо за четири месеца и се оценяват за пристъп на заболяването. Отговорите са измерени чрез ACR Pedi 30, определена като $\geq 30\%$ подобрене в поне три от шест и $\geq 30\%$ влошаване в не повече от един от шест основни критерия на JRA, включително брой на засегнатите стави, ограничение на движението, общи оценки на лекаря и пациента/родителя, функционална оценка и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Пристъп на заболяването се дефинира като $\geq 30\%$ влошаване на три от шест основни критерия на JRA и $\geq 30\%$ подобрене на не повече от един от шестте основни критерия на JRA и минимум две засегнати стави.

При част 1 от проучването 51 от 69 (74%) пациенти показват клиничен отговор и влизат в част 2. При част 2, 6 от 25 (24%) пациенти, оставащи на етанерцепт, получават пристъп на заболяването в сравнение с 20 от 26 (77%) пациенти, получаващи плацебо ($p=0,007$). От началото на част 2 медианата на време до пристъпа е ≥ 116 дни за пациентите, които получават етанерцепт, и 28 дни за пациентите, които получават плацебо. Някои от пациентите, които показват клиничен отговор на ден 90 и влизат в част 2 на проучването, като остават на етанерцепт, продължават да се подобряват от 3-я месец до 7-я месец, докато тези, получаващи плацебо, не се подобряват.

При едно открито продължение на проучването, 58 педиатрични пациенти от гореописаното проучване (на възраст 4 и повече години към момента на включване), продължават да получават етанерцепт в продължение на до 10 години. Честотите на сериозните нежелани реакции и сериозните инфекции не са се повишили при продължителна експозиция.

Дългосрочната безопасност на монотерапията с етанерцепт ($n=103$), етанерцепт плюс метотрексат ($n=294$) или монотерапията с метотрексат ($n=197$) е оценена в продължение на до 3 години в регистър, включващ 594 деца с ювенилен идиопатичен полиартрит на възраст от 2 до 18 години, 39 от които са на възраст от 2 до 4 години. Като цяло, инфекции са по-често съобщавани при пациенти, лекувани с етанерцепт в сравнение само с метотрексат самостоятелно (3,8 спрямо 2%) и инфекциите, свързани с употребата на етанерцепт са от по-тежко естество.

В друго открито проучване с едно рамо ($n = 127$), 60 пациенти с разширен олигоартрит (РО) (15

пациенти на възраст от 2 до 4 години, 23 пациенти на възраст от 5 до 11 години и 22 пациенти на възраст от 12 до 17 години), 38 пациенти с ентезит-свързан артрит (от 12 до 17 години) и 29 пациенти с псориазис (от 12 до 17 години), са лекувани с етанерцепт с доза от 0,8 mg/kg (до максимум 50 mg на доза), прилагана веднъж седмично в продължение на 12 седмици. Във всеки от подтиповете ЮИА, повечето пациенти отговарят на ACR Pedi 30 критериите и показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на болезнените стави и общата оценка на лекаря. Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в другите проучвания при ЮИА.

От 127 пациенти в основното проучване 109 участват в открито продължение на проучването и са проследени за допълнителни 8 години за общо до 10 години. В края на продължението на проучването, 84/109 (77%) пациенти завършват проучването; 27 (25%), докато активно приемат етанерцепт, 7 (6%) са оттеглени от лечението поради леко/неактивно заболяване; 5 (5%) започват отново етанерцепт след по-ранно оттегляне от лечението; а 45 (41%) спират етанерцепт (но остават под наблюдение); 25/109 (23%) пациенти прекратяват окончателно участието си в проучването. Постигнатите подобрения на клиничния статус в основното проучване по принцип се поддържат за всички крайни точки за ефикасност по време на целия период на проследяване. Пациентите, активно приемащи етанерцепт, имат възможност да се включат в незадължителен период на оттегляне- повторно лечение, след като се включат в продължението на проучването въз основа на изследователската оценка на клиничния отговор. 30 пациенти влизат в периода на оттегляне.

При 17 пациенти се съобщава за обостряне (дефинирано като $\geq 30\%$ влошаване на най-малко 3 от 6 ACR Pedi компонента с $\geq 30\%$ подобрене на не повече от 1 от оставащите 6 компонента и най-малко 2 активни стави); медианата на времето до обостряне след оттегляне на етанерцепт е 190 дни. 13 пациенти са лекувани отново и медианата на времето до повторно лечение след оттегляне е изчислена на 274 дни. Поради малкия брой данни тези резултати трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Профилът на безопасност съответства на наблюдавания в основното проучване.

Не са извършвани проучвания при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит за оценка на ефектите на продължената терапия с етанерцепт при пациенти, които не отговарят в рамките на 3 месеца след започване на лечение с етанерцепт. В допълнение, не са извършвани проучвания за оценка на ефектите от намаляване на препоръчителната доза етанерцепт, след дългосрочна употреба, при пациенти с ЮИА.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

Ефикасността на етанерцепт е оценена в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 211 педиатрични пациенти на възраст от 4 до 17 години с умерен до тежък плакетен псориазис (дефиниран чрез sPGA скор ≥ 3 , включващ $\geq 10\%$ от BSA, и PASI ≥ 12). Включените пациенти са с анамнеза за получена фототерапия или системна терапия или са неадекватно контролирани с локална терапия.

Пациентите получават етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) или плацебо веднъж седмично за 12 седмици. На 12-та седмица повече пациенти, рандомизирани на етанерцепт, имат положителен отговор за ефикасност (напр., PASI 75), отколкото рандомизираните на плацебо.

Резултати при плакатен псориазис в детска възраст за 12 седмици

	Етанерцепт 0.8 mg/kg веднъж седмично (N = 106)	Плацебо (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „чисто“ или „минимално“, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Съкращение: sPGA-static Physician Global Assessment

^a. $p < 0,0001$ в сравнение с плацебо

След 12-седмичния период на двойнослепо лечение всички пациенти получават етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично допълнително за още 24 седмици. Отговорите, наблюдавани в открития период, са подобни на наблюдаваните в двойнослепия период.

По време на период на рандомизирано отнемане значително повече пациенти, повторно рандомизирани на плацебо, претърпяват рецидив на заболяването (загуба на PASI 75 отговора) в сравнение с пациенти, повторно рандомизирани на етанерцепт. При продължаване на терапията отговорите се запазват до максимум 48 седмици.

Дългосрочната безопасност и ефективност на етанерцепт 0,8 mg/kg (до 50 mg) веднъж седмично са оценени в отворено разширено проучване със 181 педиатрични пациенти с плакатен псориазис в продължение на 2 години след 48-та седмица, дискутирана по-горе. Дългосрочният опит с етанерцепт обикновено е сравним с оригиналното 48-седмично проучване и не предоставя нови данни за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Стойностите на етанерцепт в серума са определяни чрез метода Ензимно-свързан имуносорбентен тест (ELISA), който може да открива реагиращите с ELISA продукти на разпад, както и изходното съединение.

Абсорбция

Етанерцепт се абсорбира бавно от мястото на подкожната инжекция, като достига максимална концентрация приблизително 48 часа след еднократна доза. Абсолютната бионаличност е 76%. При двукратно седмично прилагане се очаква стационарните концентрации да са приблизително два пъти над наблюдаваните след единични дози. След еднократна подкожна доза от 25 mg етанерцепт средната максимална серумна концентрация, наблюдавана при здрави доброволци, е $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ и площта под кривата е $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$. Профилите на средните серумни концентрации в стационарно състояние при лекувани пациенти с РА са C_{max} 2,4 mg/l, спрямо 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l, спрямо 1,4 mg/l и парциална AUC $297 \text{ mg} \times \text{hr/l}$, спрямо $316 \text{ mg} \times \text{hr/l}$, съответно за 50 mg етанерцепт веднъж седмично ($n=21$), спрямо 25 mg етанерцепт два пъти седмично ($n=16$). При едно открито кръстосано проучване с еднократна доза и два вида лечение при здрави доброволци, етанерцепт, прилаган като еднократна инжекция от 50 mg/ml, се оказва биоеквивалентен на две едновременно приложени инжекции по 25 mg/ml.

При един популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с анкилозиращ спондилит AUC на етанерцепт в стационарно състояние са съответно $466 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$ и $474 \mu\text{g} \times \text{hr/ml}$ за 50 mg етанерцепт веднъж седмично ($n=154$) и 25 mg два пъти седмично ($n=48$).

Разпределение

Необходима е биекспоненциална крива, за да се опише кривата на концентрацията на етанерцепт във времето. Централният обем на разпределение на етанерцепт е 7,6 l, докато обемът на разпределение в стационарно състояние е 10,4 l.

Елиминиране

Етанерцепт се очиства бавно от организма. Полуживотът е дълъг, приблизително 70 часа. Клирънсът е приблизително 0,066 l/час при пациентите с ревматоиден артрит, който е малко по-нисък от обема от 0,11 l/час, наблюдаван при здрави доброволци. Освен това фармакокинетиката на етанерцепт при пациенти с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и плакетен псориазис е сходна.

Липсва явна фармакокинетична разлика между мъже и жени.

Линейност

Пропорционалността на дозата не е оценявана официално, но няма привидно насищане на клирънса в дозовия диапазон.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Въпреки че има елиминиране на радиоактивността в урината след прилагане на радиомаркиран етанерцепт при пациенти и доброволци, не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра бъбречна недостатъчност. Наличието на бъбречно увреждане не би трябвало да налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Не се наблюдават повишени концентрации на етанерцепт при пациенти с остра чернодробна недостатъчност. Наличието на чернодробно увреждане не би трябвало да налага промяна в дозировката.

Старческа възраст

Влиянието на напредналата възраст е изследвано при популационния фармакокинетичен анализ на серумните концентрации на етанерцепт. Изчисленията на клирънса и обема при пациенти на възраст от 65 до 87 години са сходни с изчисленията за пациенти под 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

При едно проучване при протичащ като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит с етанерцепт на 69 пациенти (на възраст от 4 до 17 години) са прилагани 0,4 mg етанерцепт/kg два пъти седмично за три месеца. Профилите на серумните концентрации са сходни с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ревматоиден артрит. Най-малките деца (4-годишна възраст) имат понижен клирънс (повишен клирънс, при преизчисляване спрямо теглото) в сравнение с по-големите деца (12-годишна възраст) и възрастни. Симулация на прилагането предполага, че докато по-големите деца (10-17-годишна възраст) ще имат серумни нива, близки до тези, наблюдавани при възрастни, то по-малките деца ще имат явно по-ниски нива.

Педиатрични пациенти с плакетен псориазис

На пациенти с плакетен псориазис в детска възраст (на възраст от 4 до 17 години) се прилага 0,8 mg/kg (до максимална доза от 50 mg седмично) етанерцепт веднъж седмично за максимум 48 седмици. Средните серумни най-ниски концентрации при стационарно състояние са в

диапазона от 1,6 до 2,1 mcg/ml на 12-ата, 24-тата и 48-ата седмица. Тези средни концентрации при пациенти с плакетен псориазис в детска възраст са подобни на концентрациите, наблюдавани при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (лекувани с 0,4 mg/kg етанерцепт два пъти седмично до максимална доза от 50 mg седмично). Тези средни концентрации са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти с плакетен псориазис, лекувани с 25 mg етанерцепт два пъти седмично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологичните проучвания с етанерцепт не се наблюдава никаква лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган. Счита се, че етанерцепт не е генотоксичен според набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания. С етанерцепт не са провеждани проучвания за карциногенност и стандартни оценки за фертилитет и постнатална токсичност поради развитие на неутрализиращи антитела при гризачи.

Етанерцепт не води до леталитет или забележими признаци на токсичност при мишки и плъхове след еднократна подкожна доза от 2 000 mg/kg или еднократна интравенозна доза от 1 000 mg/kg. Етанерцепт не показва лимитираща дозата токсичност или токсичност към прицелен орган при маймуни *Synomolgus* след подкожно приложение два пъти седмично за 4 или 26 последователни седмици в доза (15 mg/kg), която води до серумни концентрации на лекарството, изчислени въз основа на AUC, които са 27 пъти по-високи от тези, получени при хора при препоръчителната доза от 25 mg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Глицин
Захароза
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки и писалките в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина. Fubelv може да се съхранява при максимална температура до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Fubelv трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Fubelv 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Спринцовка е направена от безцветно стъкло тип I с игла от неръждаема стомана, размер 27G, с твърд предпазител на иглата и запушалка от бромобутилова гума с FlutoTec покритие, съдържаща 0,5 ml разтвор.

Fubelv се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени спринцовки, и опаковки, съдържащи 12 предварително напълнени спринцовки, групови опаковки, съдържащи 8 предварително напълнени спринцовки (2 опаковки по 4 предварително напълнени спринцовки) и групови опаковки, съдържащи 24 предварително напълнени спринцовки (2 опаковки по 12 предварително напълнени спринцовки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Спринцовка е направена от безцветно стъкло тип I с игла от неръждаема стомана, размер 27G, с твърд предпазител на иглата и запушалка от бромобутилова гума с FlutoTec покритие, съдържаща 1 ml разтвор.

Fubelv се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени спринцовки, и опаковки, съдържащи 12 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Предварително напълнена писалка, съдържаща предварително напълнена спринцовка Fubelv. Спринцовката в писалката е направена от безцветно стъкло тип I с игла от неръждаема стомана, размер 27G, с твърд предпазител на иглата и запушалка от бромобутилова гума с FlutoTec покритие, съдържаща 1 ml разтвор.

Fubelv се предлага в опаковки, съдържащи 4 предварително напълнени писалки, и опаковки, съдържащи 12 предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка с Fubelv за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (за приблизително 30 минути). Разтворът не трябва да бъде затоплян по никакъв друг начин. Препоръчва се незабавно приложение след това. **Предпазителят на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената спринцовка е оставена да достигне стайна температура.** Разтворът трябва да е бистър до опалесцентен, безцветен до жълт и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приложението са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Преди инжектиране предварително напълнената писалка с Fubelv за еднократна употреба трябва да се остави да достигне стайна температура (за приблизително 30 минути).

Предпазителят на иглата не трябва да се сваля, докато предварително напълнената писалка е оставена да достигне стайна температура. Като се погледне през прозорчето за наблюдение, разтворът трябва да е бистър до опалесцентен, безцветен до жълт и може да съдържа малки полупрозрачни или бели частици протеин.

Подробни указания за приложението са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба”.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biocon Biologics Ireland Limited

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Lupin Limited (Biotech Division)

Gat No. 1156, 1157, 1158, 1159 and 1160, Village Ghotawade,
Taluka Mulshi, Dist. Pune - 412 115,
Maharashtra, Индия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на етанерцепт във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма е насочена към намаляване на риска от сериозни инфекции.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където етанерцепт се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват етанерцепт, имат достъп до/са снабдени със следните обучителни материали:

Карта на пациента

- Лечението с етанерцепт може да увеличи риска от инфекция
- Признаци или симптоми на това съображение, свързано с безопасността и кога да потърсите помощ от медицински специалист
- Данни за контакт с лекаря, предписващ етанерцепт

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 25 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ
– Опаковки по 4 и по 12**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fubelv 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, глицин, захароза, натриев хлорид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки

12 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Относно друга информация, касаеща условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2023/001 4 предварително напълнени спринцовки

EU/1/26/2023/002 12 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fubelv 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 25 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ (БЕЗ BLUE BOX), ЧАСТ ОТ ГРУПОВА ОПАКОВКА – 12 ИЛИ 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fubelv 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, глицин, захароза, натриев хлорид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

12 предварително напълнени спринцовки

4 предварително напълнени спринцовки

Компонент на групова опаковка – не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Относно друга информация, касаеща условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2023/008 24 (2 опаковки от 12 предварително напълнени спринцовки)

EU/1/26/2023/003 8(2 опаковки от 4 предварително напълнени спринцовки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fubelv 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 25 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ (С BLUE BOX), ГРУПОВА ОПАКОВКА – 24 (2 X 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ) ИЛИ 8 (2 X 4 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fubelv 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, глицин, захароза, натриев хлорид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 24 (2 опаковки по 12 предварително напълнени спринцовки)

Групова опаковка: 8 (2 опаковки от 4 предварително напълнени спринцовки)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Относно друга информация, касаеща условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2023/008 24 (2 опаковки от 12 предварително напълнени спринцовки)

EU/1/26/2023/003 8(2 опаковки от 4 предварително напълнени спринцовки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fubelv 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ (25 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Fubelv 25 mg инжекция
етанерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 50 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, глицин, захароза, натриев хлорид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки

12 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2023/004 4 предварително напълнени спринцовки

EU/1/26/2023/005 12 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fubelv 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ (50 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Fubelv 50 mg инжекция
етанерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 50 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
етанерцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 mg етанерцепт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, глицин, захароза, натриев хлорид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени писалки

12 предварително напълнени писалки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

За други подробности за условията на съхранение вижте листовката.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2023/006 4 предварително напълнени писалки
EU/1/26/2023/007 12 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Fubelv 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ (50 MG ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Fubelv 50 mg инжекция
етанерцепт
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Fubelv 25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка етанерцепт (etanercept)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Fubelv.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Fubelv и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fubelv
3. Как да използвате Fubelv
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Fubelv
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Fubelv и за какво се използва

Fubelv съдържа активното вещество етанерцепт.

Fubelv е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Това лекарство действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Fubelv може да се използва при:

- умерен или тежък **ревматоиден артрит** (продължително автоимунно заболяване, което засяга основно ставите);
- **псориатичен артрит** (вид възпалителен артрит, който може да засегне всяка става в организма);
- тежък **аксиален спондилоартрит** (вид хроничен възпалителен артрит, който засяга гръбначните и/или сакроилиачните стави), включително **анкилозиращ спондилит** (вид артрит, който засяга гръбначния стълб);
- умерен или тежък **псориазис** (надигнати, зачервени, белещи се петна по кожата).

Във всеки от случаите Fubelv обикновено се използва, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При **ревматоиден артрит** това лекарство обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Fubelv може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с **псориатичен артрит** със засягане на множество стави това лекарство може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности.

При пациенти с **множество симетрични болезнени или отекли стави** (напр. ръце, китки и ходила) това лекарство може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Fubelv се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече.
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече.
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях.
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да понесат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fubelv

Не използвайте Fubelv

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте **алергични към етанерцепт** или към някоя от останалите **съставки на Fubelv** (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Fubelv и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте с риск от развитие на **сериозна инфекция на кръвта**, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате **някакъв вид инфекция**. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Fubelv.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, спрете употребата на това лекарство и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или Ви

предстои някаква голяма хирургична операция, Вашият лекар може да поиска да проследява лечението с това лекарство.

- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други заболявания, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Уведомявайте Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, втрисане или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Fubelv.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Fubelv, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започне лечение с това лекарство. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Картата на Пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура), или някаква друга инфекция, незабавно уведомете Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с това лекарство. Лечението с Fubelv може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате това лекарство.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с това лекарство, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуването на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Fubelv.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали това лекарство е подходящото за Вас лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (заболяване, при което сърдечният мускул не изпомпва кръвта така както би трябвало), тъй като това лекарство трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложено това лекарство. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, които използват това лекарство, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили етанерцепт или други лекарства, действащи по същия начин както етанерцепт, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи Fubelv, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или се появят израстъци по кожата.

- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте имали контакт с някой, болен от варицела, докато използвате това лекарство. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Не използвайте това лекарство за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Това лекарство не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер (рядко възпалително заболяване). Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да прецени дали е необходимо Вие или детето да приемате по-малко количество от противодиабетното лекарство, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използва Fubelv. Някои ваксини, като пероралната полиомиелитна ваксина, не трябва да се прилага, докато се използва това лекарство. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди на Вас или детето Ви да се приложи някаква ваксина.

Fubelv не трябва да се използва при деца и юноши, които тежат по-малко от 62,5 kg.

Fubelv не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазис под 12-годишна възраст или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Fubelv

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства (в това число сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря.

Вие или детето **не трябва** да приемате Fubelv с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

По време на бременност Fubelv трябва да се използва само при категорична необходимост. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако забременеете, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Ако Ви е приложен Fubelv по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително, в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала етанерцепт по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали това лекарство или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Fubelv. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването

на Fubelv по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Fubelv да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Fubelv съдържа натрий

Това лекарство съдържа, по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Fubelv

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако усещате, че ефектът на Fubelv е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни

Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Fubelv.

Плакатен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да използвате Fubelv и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Fubelv няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация етанерцепт.

Fubelv не трябва да се използва при деца и юноши, които тежат по-малко от 62,5 kg.

Съществуват други лекарствени продукти, съдържащи етанерцепт, които имат подходяща лекарствена форма за деца.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg етанерцепт на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два

пъти седмично, или 0,8 mg етанерцепт на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече обичайната доза е 0,8 mg етанерцепт на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Fubelv няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин на приложение и път на въвеждане

Fubelv се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания как да приготвите и инжектирате Fubelv са дадени в точка 7 „Указания употреба“.

Не смесвайте разтвора с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е полезно да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Fubelv.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Fubelv

Ако сте използвали повече от необходимата доза Fubelv (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), **говорете незабавно с лекар или фармацевт.** Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Fubelv

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в този случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не използвайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Fubelv

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Fubelv. **Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.**

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.
- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към това лекарство, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или гореща, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите;
- Признаци на **нарушения на кръвта** като кръвоизливи, поява на синини или бледност;
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост или изтръпване, промени в зрението, болка в очите или поява на слабост в ръка или крак;
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните;
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци може да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на бучки или подутина по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.
- или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но представляват сериозни заболявания (някои, от които в редки случаи може да доведат до смърт). Ако се появят някои от посочените по-горе признаци, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции, които се появяват при употреба на етанерцепт, групирани по низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението, ; някои пациенти развиват реакция на мястото на инжектиране, което е използвано за инжектиране наскоро) и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции; треска; обрив; сърбеж; антитела, насочени срещу нормалните тъкани

(образуване на автоантитела).

- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на телло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).
- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервните на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежко обриване на кожата с мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка): Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); Сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши найчесто се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за

получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Fubelv

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Fubelv може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Fubelv трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Fubelv е изваден от хладилника и датата, след която Fubelv трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в спринцовката. Трябва да е бистър или опалесцентен, безцветен до жълт и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Нормално е Fubelv да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако видът на разтвора Ви притеснява, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Fubelv

- Активно вещество: етанерцепт. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 25 mg или 50 mg етанерцепт.
- Други съставки: натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, глицин, захароза, натриев хлорид и вода за инжекции

Как изглежда Fubelv и какво съдържа опаковката

Fubelv се предлага като предварително напълнена спринцовка, съдържаща бистър до опалесцентен, безцветен до жълт инжекционен разтвор.

Fubelv 25 mg се предлага в опаковки по 4, 12 предварително напълнени спринцовки, в групова опаковка, съдържаща 2 опаковки по 4 предварително напълнени спринцовки и в групова опаковка, съдържаща 2 опаковки по 12 предварително напълнени спринцовки.

Fubelv 50 mg се предлага в опаковки, съдържащи 4 или 12 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Производител:

Biocon Biologics Ireland Limited

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

Тази точка е разделена на следните подточки:

Въведение

Стъпка 1: Подготовка за инжектиране
Стъпка 2: Избор на място за инжектиране
Стъпка 3: Инжектиране на разтвора Fubelv
Стъпка 4: Изхвърляне на консумативите

Представените указания обясняват как се подготвя и инжектира Fubelv. Прочетете указанията за употреба преди да започнете да използвате Fubelv и всеки следващ път, когато получавате с рецепта лекарството от аптеката. Възможно е да има нова информация.

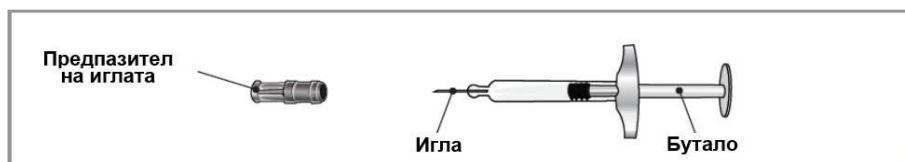
- Не се опитвайте да си поставите инжекция, докато Вашият лекар или сестра не ви покажат как да направите това.

Разтворът не трябва да се смесва с никакво друго лекарство преди употреба.

Опаковката не съдържа:

- Тампон, напоен със спирт
- Марля и лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети

Части на спринцовката



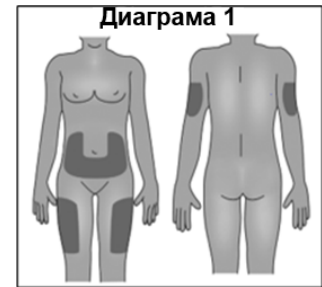
Стъпка 1: Подготовка за инжектиране

Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност и съберете всички необходими материали.

1. Извадете картонената опаковка с предварително напълнените спринцовки от хладилника и я поставете върху равна работна повърхност. Вземете една предварително напълнена спринцовка и я поставете върху работната повърхност. Не разклащайте предварително напълнената спринцовка с Fubelv. Върнете картонената опаковка с всички останали предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника.
Моля, вижте точка 5 за указания как да съхранявате Fubelv. Ако имате някакви въпроси относно съхранението, обърнете се към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за по-нататъшни указания.
2. Проверете разтвора в спринцовката:
 - Вижте лекарството през цилиндъра на спринцовката
 - Лекарството трябва да е бистро или опалесцентно, безцветно до жълто и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин.
 - Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните.
3. Оставете лекарството да достигне стайна температура:
Извадете една предварително напълнена спринцовка от картонената кутия, съхранявана в хладилника и оставете спринцовката на стайна температура за 15 до 30 минути преди да инжектирате;
Това е важно, за да може лекарството да бъде по-лесно за инжектиране и да причинява по-малко дискомфорт.
 - Не сваляйте предпазителя на иглата, докато не сте готови за инжектиране.
 - Не използвайте източници на топлина, като микровълнова фурна или гореща вода, с цел затопляне на инжекцията.
4. Съберете допълнителните консумативи, които ще са Ви необходими за инжекцията. Те включват тампон, напоен със спирт и малко памук или марля.
5. Измийте ръцете си със сапун и топла вода.

Стъпка 2: Избор на място за инжектиране

1. Трите препоръчителни места за инжектиране включват: (1) предната част на бедрата; (2) корема; и (3) външната страна на горната част на ръцете (вижте Диаграма 1). Ако си поставяте инжекцията в корема, изберете място, което е на разстояние поне 5 сантиметра от пъпа. Ако си поставяте инжекцията сами, не трябва да използвате външната страна на горната част на ръцете.
2. За всяка нова инжекция трябва да се използва различно място. Всяка нова инжекция трябва да се прави на поне 3 cm от старата. Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или втвърдена. Избягвайте места с белези или стрии. (може да е полезно да си водите записки за мястото на предходните инжекции.)
3. Ако имате псориазис, не инжектирате в надигнатите, удебелените, зачервените или белещи се участъци от кожата („псориазични кожни лезии”).



Стъпка 3: Инжектиране на разтвора

1. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, като използвате кръгови движения. **НЕ** докосвайте тази област повторно, преди поставянето на инжекцията.
2. Вземете предварително напълнената спринцовка от равната работна повърхност. Отстранете предпазителя на иглата, като го издърпате рязко от спринцовката (вижте Диаграма 2). **Не огъвайте или усуквайте предпазителя на иглата, докато го отстранявате, тъй като това може да повреди иглата.**



Когато свалите предпазителя на иглата, на върха на иглата може да забележите капка течност; това е нормално. Не докосвайте иглата и не допускате тя да докосне някаква повърхност. Не докосвайте и не почуквайте буталото. Това може да доведе до изтичане на течност.

3. След като почистената област от кожата изсъхне, захванете я и я придържайте здраво с едната ръка. С другата ръка дръжте спринцовката като молив.
4. С бързо, кратко движение въведете иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (вижте Диаграма 3). Когато добиете опит, ще разберете кой ъгъл е най-удобен за Вас. Внимавайте да не въвеждате иглата в кожата прекалено бавно или с голяма сила



5. Когато иглата е въведена изцяло в кожата, можете да пуснете захваната кожа. Със свободната си ръка държете спринцовката близо до основата ѝ, за да я държите стабилна. След това натиснете буталото, за да инжектирате целия разтвор с бавна, постоянна скорост (вижте Диаграма 4).



6. Когато спринцовката е празна, извадете иглата от кожата, като внимавате да я държите под същия ъгъл, под който сте я въвели. На мястото на инжектиране може да има леко кървене. Можете да притиснете мястото на инжектиране с малко памук или марля в продължение на 10 секунди. Не разтъркавайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, можете да превържете мястото на инжектиране с бинт.

Стъпка 4: Изхвърляне на консумативите

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Спринцовката и иглата не трябва **НИКОГА** да се използват повторно. **НИКОГА** не поставяйте обратно предпазителя на иглата. Изхвърлете иглата и спринцовката според указанията на Вашите лекар, медицинска сестра или фармацевт (вижте Диаграма 5).



Ако имате някакви въпроси или се нуждаете от допълнителна информация, моля, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт

Листовка: информация за потребителя

Fubelv 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка етанерцепт (etanercept)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и карта на пациента, съдържаща важна информация за безопасност, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Fubelv.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето, за което се грижите. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите или като на детето, за което се грижите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Fubelv и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fubelv
3. Как да използвате Fubelv
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Fubelv
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Fubelv и за какво се използва

Fubelv съдържа активното вещество етанерцепт.

Fubelv е лекарство, което е съставено от два човешки белтъка. Той блокира активността на друг белтък в организма, който причинява възпаление. Това лекарство действа чрез ограничаване на възпалението, свързано с определени заболявания.

При възрастни (над 18 години) Fubelv може да се използва при:

- умерен или тежък **ревматоиден артрит** (продължително автоимунно заболяване, което засяга основно ставите);
- **псориатичен артрит** (вид възпалителен артрит, който може да засегне всяка става в организма);
- тежък **аксиален спондилоартрит** (вид хроничен възпалителен артрит, който засяга гръбначните и/или сакроилиачните стави), включително **анкилозиращ спондилит** (вид артрит, който засяга гръбначния стълб);
- умерен или тежък **псориазис** (надигнати, зачервени, белещи се петна по кожата).

Във всеки от случаите Fubelv обикновено се използва, когато другите широко използвани

лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за Вас.

При **ревматоиден артрит** това лекарство обикновено се използва в комбинация с метотрексат, въпреки че може да се използва и самостоятелно, ако лечението с метотрексат е неподходящо за Вас. Независимо дали се използва самостоятелно или в комбинация с метотрексат, Fubelv може да забави увреждането на Вашите стави, причинено от ревматоидния артрит, и да подобри способността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

При пациенти с **псориатичен артрит** със засягане на множество стави това лекарство може да подобри способността Ви да извършвате обичайни ежедневни дейности.

При пациенти с **множество симетрични болезнени или отекли стави** (напр. ръце, китки и ходила) това лекарство може да забави структурното увреждане на тези стави, причинено от болестта.

Fubelv се предписва също за лечение на следните заболявания при деца и юноши:

- За следните типове ювенилен идиопатичен артрит, когато лечението с метотрексат не е дало достатъчно добър резултат или не е подходящо за тях:
 - Полиартрит (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор) и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече.
 - Псориатичен артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече.
- За ентезит-свързан артрит при пациенти на възраст 12 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече, когато другите широко използвани лечения не са дали достатъчно добър резултат или не са подходящи за тях.
- Тежък псориазис при пациенти на възраст 6 и повече години с телесно тегло 62,5 kg или повече, които са имали недостатъчен отговор на (или не са в състояние да приемат) фототерапия или друга системна терапия.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Fubelv

Не използвайте Fubelv

- ако Вие или детето, за което се грижите, сте **алергични към етанерцепт** или към някоя от останалите **съставки на Fubelv** (изброени в точка 6). Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, не инжектирайте повече Fubelv и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате или сте с риск от развитие на **сериозна инфекция на кръвта**, наречена сепсис. Ако не сте сигурни, моля, свържете се с Вашия лекар.
- ако Вие или детето имате **някакъв вид инфекция**. Ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Fubelv.

- **Алергични реакции:** Ако Вие или детето получите алергични реакции като стягане в гърдите, хрипове, замаяност или обрив, спрете употребата на това лекарство и незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **Инфекции/хирургични намеси:** Ако Вие или детето развиете нова инфекция или Ви

предстои някаква голяма хирургична операция, Вашият лекар може да поиска да проследява лечението с това лекарство.

- **Инфекции/диабет:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за повтарящи се инфекции или страдате от диабет или други заболявания, които повишават риска от инфекция.
- **Инфекции/проследяване:** Уведомявайте Вашия лекар за всяко предстоящо пътуване извън Европейския регион. Ако Вие или детето развиете симптоми на инфекция като температура, втрисане или кашлица, незабавно уведомете Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да продължи да проследява Вас или детето за наличие на инфекции, след като Вие или детето прекратите употребата на Fubelv.
- **Туберкулоза:** Тъй като при пациенти, лекувани с Fubelv, се съобщава за случаи на туберкулоза, Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започне лечение с това лекарство. Това може да включва обстойна анамнеза, рентгенография на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането на тези изследвания трябва да се запише в Картата на Пациента. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето някога сте имали туберкулоза, или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (напр. продължителна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура), или някаква друга инфекция, незабавно уведомете Вашия лекар.
- **Хепатит В:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате или някога сте имали хепатит В. Вашият лекар трябва да Ви изследва за наличие на инфекция с хепатит В, преди Вие или детето да започнете лечение с това лекарство. Лечението с Fubelv може да доведе до повторно активиране на хепатит В при пациенти, които вече са били инфектирани с вируса на хепатит В. Ако това се случи, трябва да спрете да използвате това лекарство.
- **Хепатит С:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате хепатит С. Вашият лекар може да пожелае да проследи лечението с това лекарство, в случай че инфекцията се задълбочи.
- **Нарушения на кръвта:** Незабавно кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате признаци или симптоми като постоянно висока температура, възпалено гърло, поява на синини, кръвоизлив или бледност. Такива симптоми могат да насочат към съществуването на потенциално животозастрашаващи нарушения на кръвта, които могат да налагат спиране на Fubelv.
- **Нарушения на нервната система и окото:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате множествена склероза, неврит на очния нерв (възпаление на нервите на окото) или трансверзален миелит (възпаление на гръбначния мозък). Вашият лекар ще определи дали това лекарство е подходящото за Вас лечение.
- **Застойна сърдечна недостатъчност:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (заболяване, при което сърдечният мускул не изпомпва кръвта така както би трябвало), тъй като това лекарство трябва да се използва с повишено внимание при тези обстоятелства.
- **Рак:** Кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или някакъв друг рак, преди да Ви бъде приложено това лекарство. Пациенти с тежък ревматоиден артрит, които отдавна страдат от това заболяване, може да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом. Деца и възрастни, които използват това лекарство, могат да имат повишен риск от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои деца и пациенти в юношеска възраст, които са получили етанерцепт или други лекарства, действащи по същия начин както етанерцепт, са развили различни видове рак, включително необичайни видове, които понякога водят до смърт. Някои пациенти, получаващи Fubelv, са развили рак на кожата. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето получите някаква промяна във вида на кожата или се появят израстъци по кожата.

- **Варицела:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето сте имали контакт с някой, болен от варицела, докато използвате това лекарство. Вашият лекар ще определи дали е подходящо превантивно лечение за варицела.
- **Злоупотреба с алкохол:** Не използвайте това лекарство за лечение на хепатит, свързан със злоупотреба с алкохол. Уведомете Вашия лекар, ако Вие или детето, за което се грижите, имате анамнеза за злоупотреба с алкохол.
- **Грануломатоза на Вегенер:** Това лекарство не се препоръчва за лечение на грануломатоза на Вегенер (рядко възпалително заболяване). Ако Вие или детето, за което се грижите, имате грануломатоза на Вегенер, говорете с Вашия лекар.
- **Противодиабетни лекарства:** Кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате диабет или приемате лекарства за лечение на диабет. Вашият лекар може да прецени дали е необходимо Вие или детето да приемате по-малко количество от противодиабетното лекарство, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

- **Ваксинации:** Ако е възможно, при децата трябва да са проведени всички ваксинации, преди да използват Fubelv. Някои ваксини, като пероралната полиомиелитна ваксина, не трябва да се прилагат, докато се използва това лекарство. Моля, консултирайте се с Вашия лекар, преди на Вас или детето да Ви се приложи някаква ваксина.

Fubelv не трябва да се използва при деца и юноши, които тежат по-малко от 62,5 kg.

Fubelv не трябва да се използва при деца с полиартрит или разширен олигоартрит под 2-годишна възраст или при деца с ентезит-свързан артрит или псориазис под 12-годишна възраст или при деца с псориазис под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Fubelv

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства (в това число сулфасалазин), включително и такива, които не са предписани от лекаря.

Вие или детето **не трябва** да приемате Fubelv с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт.

Бременност и кърмене

Ако Ви е приложен Fubelv по време на бременност, при бебето Ви може да има по-висок риск от развитие на инфекция. Допълнително, в едно проучване се съобщава за поява на повече вродени дефекти, когато майката е приемала етанерцепт по време на бременността, в сравнение с майките, които не са приемали това лекарство или други подобни лекарства (TNF-антагонисти), но не се съобщава за специфичен тип на вродените дефекти. В друго проучване не е установен повишен риск от вродени дефекти, когато майката е получавала етанерцепт по време на бременността. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползите от лечението превишават потенциалния риск за Вашето бебе.

Говорете с Вашия лекар, ако искате да кърмите, докато получавате лечение с Fubelv. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на другите медицински специалисти за използването на Fubelv по време на бременността и кърменето, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква употребата на Fubelv да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Fubelv съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Fubelv

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако усещате, че ефектът на Fubelv е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни

Ревматоиден артрит, псориаатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Обичайната доза е 25 mg, прилагани два пъти седмично, или 50 mg веднъж седмично като подкожна инжекция. Въпреки това Вашият лекар може да определи друга честота, с която да се инжектира Fubelv.

Плакетен псориазис

Обичайната доза е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

В други случаи 50 mg могат да се прилагат два пъти седмично за максимум 12 седмици, последвани от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да използвате Fubelv и дали е необходимо повторно лечение в зависимост от Вашия отговор. Ако Fubelv няма никакъв ефект върху Вашето състояние след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Употреба при деца и юноши

Подходящата доза и честота на прилагане за детето или юношата ще зависи от телесното тегло и заболяването. Вашият лекар ще определи правилната доза за детето и ще предпише подходящата концентрация етанерцепт.

Fubelv не трябва да се използва при деца и юноши, които тежат по-малко от 62,5 kg.

Съществуват други лекарствени продукти, съдържащи етанерцепт, които имат подходяща лекарствена форма за деца.

За полиартрит и разширен олигоартрит при пациенти на възраст 2 години и повече или ентезит-свързан артрит или псориаатичен артрит при пациенти на възраст 12 години и повече обичайната доза е 0,4 mg етанерцепт на kg телесно тегло (максимум до 25 mg), прилаган два пъти седмично, или 0,8 mg етанерцепт на kg телесно тегло (максимум до 50 mg), прилаган веднъж седмично.

За псориазис при пациенти на възраст 6 години и повече обичайната доза е 0,8 mg етанерцепт

на kg телесно тегло (до максимум 50 mg) и трябва да се прилага веднъж седмично. Ако Fubelv няма никакъв ефект върху състоянието на детето след 12 седмици, Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате това лекарство.

Начин на приложение и път на въвеждане

Fubelv се прилага чрез инжекция под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания как да приготвите и инжектирате Fubelv са дадени в точка 7 „Указания употреба”.

Не смесвайте разтвора с което и да било друго лекарство.

За да си спомняте по-лесно, може да е полезно да записвате в дневник в кой ден (кои дни) от седмицата трябва да се използва Fubelv.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Fubelv

Ако сте използвали повече от необходимата доза Fubelv (било то чрез инжектиране на твърде голяма доза еднократно или чрез твърде честото му приложение), **говорете незабавно с лекар или фармацевт.** Винаги съхранявайте картонената опаковка на лекарството у себе си, дори ако е празна.

Ако сте пропуснали да инжектирате Fubelv

Ако пропуснете една доза, трябва да я инжектирате колкото е възможно по-скоро, след като си спомните, освен ако следващата Ви доза по график не е на следващия ден, в този случай трябва да прескочите пропуснатата доза. След това продължете да инжектирате лекарството в обичайния ден(и). Ако не си спомните до деня на следващата инжекция, не използвайте двойна доза (две дози в един и същ ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Fubelv

Вашите симптоми може да се появят отново след спиране.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Алергични реакции

Ако се случи нещо от следните, не инжектирайте повече Fubelv. **Незабавно кажете на Вашия лекар или отидете в спешното отделение на най-близката до Вас болница.**

- Затруднено преглъщане или дишане.
- Подуване на лицето, гърлото, ръцете или ходилата.
- Чувство за нервност или тревожност, сърцебиене, внезапно почервяване на кожата и/или чувство за топлина.

- Тежък обрив, сърбеж или уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят).

Сериозните алергични реакции са редки. Въпреки това всеки от по-горните симптоми може да е показателен за алергична реакция към това лекарство, така че трябва да потърсите незабавно медицинска помощ.

Сериозни нежелани реакции

Ако забележите някой от следните признаци, Вие или детето може да се нуждаете от спешна медицинска помощ:

- Признаци на **сериозни инфекции** като много висока температура, която може да е придружена от кашлица, задух, студени тръпки, слабост или гореща, зачервена, болезнена възпалена област от кожата или ставите;
- Признаци на **нарушения на кръвта** като кръвоизливи, поява на синини или бледност;
- Признаци на **нервни нарушения** като скованост или изтръпване, промени в зрението, болка в очите или поява на слабост в ръка или крак;
- Признаци на **сърдечна недостатъчност** или **влошаваща се сърдечна недостатъчност** като умора или задух при физическо усилие, подуване на глезените, чувство за тежест в гърлото или корема, нощен задух или кашлица, синкав цвят на ноктите или устните;
- Признаци на **рак**: Ракът може да засегне която и да е част от тялото, включително кожата и кръвта и възможните признаци зависят от вида и мястото на рака. Тези признаци може да включват загуба на тегло, висока температура, подуване (със или без болка), продължителна кашлица, наличие на бучки или подутина по кожата
- Признаци на **автоимунни реакции** (образуване на антитела, които могат да увредят нормалните тъкани в тялото) като болка, сърбеж, слабост и нарушения на дишането, мисленето, усещанията или зрението
- Признаци на лупус или лупус-подобен синдром, като промени в теглото, упорит обрив, треска, болка в ставите или мускулите или умора
- Признаци на **възпаление на кръвоносните съдове** като болка, висока температура, зачервяване или затопляне на кожата или сърбеж.

Това са редки или нечести нежелани реакции, но представляват сериозни заболявания (някои, от които в редки случаи могат да доведат до смърт). Ако се появят някои от посочените по-горе признаци, незабавно кажете на Вашия лекар, или посетете спешното отделение на най-близката до Вас болница.

Известни са следните нежелани реакции, които се появяват при употреба на етанерцепт, групирани по низходяща честота:

- **Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):
Инфекции (включително настинки, синусит, бронхит, инфекции на пикочните пътища и кожни инфекции); реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, поява на синини, зачервяване, сърбеж, болка и подуване) (те не възникват толкова често след първия месец от лечението; някои пациенти развиват реакция на мястото на инжектиране, което е използвано за инжектиране наскоро) и главоболие.
- **Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):
Алергични реакции; треска; обрив; сърбеж; антитела, насочени срещу нормалните тъкани (образуване на автоантитела).
- **Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):
Сериозни инфекции (включително пневмония, дълбоки кожни инфекции, ставни инфекции, инфекции на кръвта и инфекции на различни места); влошаване на застойна сърдечна недостатъчност; нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на

белия кръвни клетки, нисък брой на неутрофилите (вид бели кръвни клетки); нисък брой на тромбоцитите; рак на кожата (с изключение на меланом); локализирано подуване на кожата (ангиоедем); уртикария (надигнати червени или бели участъци от кожата, които често сърбят); възпаление на очите; псориазис (нов или влошаващ се); възпаление на кръвоносните съдове, засягащо множество органи; повишени чернодробни ензими (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на повишените резултати от чернодробни кръвни изследвания е „чести“); спазми и болка в корема, диария, загуба на тегло или кръв в изпражненията (признаци на проблеми с червата).

- **Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):
Сериозни алергични реакции (включително тежко локализирано подуване на кожата и хрипове); лимфом (вид рак на кръвта); левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък); меланом (вид кожен рак); комбинирано нисък брой на тромбоцитите, еритроцитите и левкоцитите; нарушения на нервната система (с тежка мускулна слабост и признаци и симптоми, подобни на тези на множествена склероза или възпаление на нервите на очите или гръбначния мозък); туберкулоза; новопоявила се застойна сърдечна недостатъчност; гърчове; лупус или лупус-подобен синдром (симптомите могат да включват упорит обрив, треска, болки в ставите и умора); кожен обрив, който може да доведе до появата на тежко обриване на кожата с мехури и белене на кожата; лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците); възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма (автоимунен хепатит; при пациентите, получаващи лечение с метотрексат, честотата е „нечести“); нарушение на имунната система, което може да засегне белите дробове, кожата и лимфните възли (саркоидоза); възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове (при пациентите, които получават и лечение с метотрексат, честотата на възпаление или разрастване на съединителна тъкан в белите дробове е „нечести“); увреждане на малките филтриращи капиляри (гломерули) в бъбреците, водещо до влошена бъбречна функция (гломерулонефрит).
- **Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души):
Неспособност на костния мозък да произвежда основни кръвни клетки.
- **С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):
Меркел-клетъчен карцином (вид кожен рак); Сарком на Капоши (рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши найчесто се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата); прекомерно активиране на белите кръвни клетки, свързано с възпаление (синдром на активиране на макрофагите); повторна поява на хепатит В (инфекция на черния дроб); влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (възпаление и отслабване на мускулите, с придружаващ кожен обрив).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца и юноши и тяхната честота са сходни с тези, описани по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Fubelv

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C– 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След като извадите предварително напълнена писалка от хладилника, **изчакайте приблизително 30 минути, за да може разтворът на Fubelv в писалката да достигне стайна температура**. Не затопляйте по никакъв друг начин. Използвайте незабавно след това.

Fubelv може да се съхранява извън хладилника при температура максимум до 25°C за еднократен период до четири седмици; след това той не трябва да се поставя отново в хладилник. Fubelv трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на четири седмици след изваждане от хладилника. Препоръчва се да си запишете датата, на която Fubelv е изваден от хладилника и датата, след която Fubelv трябва да се изхвърли (не повече от 4 седмици след изваждане от хладилника).

Проверете разтвора в писалката. Трябва да е бистър или опалесцентен, безцветен или жълт и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин. Нормално е Fubelv да изглежда така. Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните. Ако видът на разтвора Ви притеснява, обърнете се към Вашия фармацевт за помощ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Fubelv

- Активно вещество: етанерцепт. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 25 mg или 50 mg етанерцепт.
- Други съставки: натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, глицин, захароза, натриев хлорид и вода за инжекции

Как изглежда Fubelv и какво съдържа опаковката

Fubelv се предлага като предварително напълнена писалка, съдържаща бистър до опалесцентен, безцветен до жълт инжекционен разтвор.

Fubelv се предлага в опаковки, съдържащи 4 или 12 предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

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

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Хрватска

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ирланд

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

7. Указания за употреба

Прочетете указанията за употреба преди да започнете да използвате Fubelv и всеки следващ път, когато получавате с рецепта лекарството от аптеката. Възможно е да има нова информация.

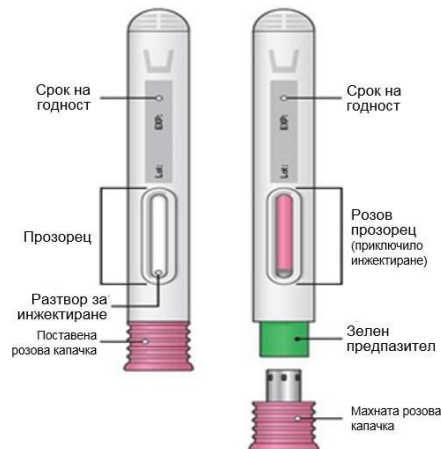
- Не се опитвайте да си поставите инжекция, докато Вашият лекар или сестра не ви покажат как да направите това.

Разтворът не трябва да се смесва с никакво друго лекарство преди употреба.

Опаковката не съдържа:

- Тампон, напоен със спирт
- Марля и лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети

Части на писалката



А: Подготовка за инжектиране

Подберете чиста, добре осветена, равна работна повърхност и съберете всички необходими материали.

1. Извадете картонената опаковка с предварително напълнените писалки Fubelv от хладилника и я поставете върху равна работна повърхност. Вземете една предварително напълнена писалка и я поставете върху работната повърхност. Не разклащайте предварително напълнената писалка. Върнете картонената опаковка с всички останали предварително напълнени писалки обратно в хладилника. Никога не поставяйте обратно капачката на иглата.

Моля, вижте точка 5 за указания как да съхранявате Fubelv. Ако имате някакви въпроси относно съхранението, обърнете се към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за по-нататъшни указания.

- Не използвайте предварително напълнената писалка след изтичане на срока ѝ на годност.
 - Не използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпусната върху твърда повърхност (възможно е частите в предварително напълнената писалка да са счупени).
 - Не използвайте предварително напълнената писалка, ако капачката на иглата липсва или не е добре прикрепена.
2. Проверете разтвора в писалката:
Вижте лекарството през прозорчето за наблюдение.
 - Лекарството трябва да е бистро или опалесцентно, безцветно или жълто и може да съдържа малки бели или почти прозрачни частици протеин.
 - Не използвайте разтвора, ако е с променен цвят, мътен, или ако има наличие на частици, различни от гореописаните.
 3. Оставете лекарството да достигне стайна температура:
Извадете една предварително напълнена писалка от картонената кутия, съхранявана в хладилника и оставете писалката на стайна температура поне за 30 минути преди да инжектирате.
Това е важно, за да може лекарството да бъде по-лесно за инжектиране и да причинява по-малко дискомфорт.
 - Не сваляйте предпазителя на иглата, докато не сте готови за инжектиране.
 - Не използвайте източници на топлина, като микровълнова фурна или гореща вода, с

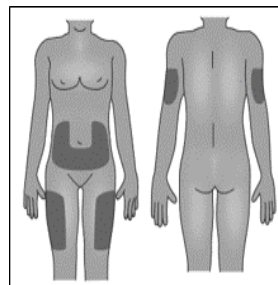
цел затопляне на Fubelv.

4. Избор на място за инжектиране:

Предварително напълнената писалка е за подкожно приложение.

Трябва да се инжектира в бедрото, корема; или задната страна на горната част на ръката (вижте снимката отдясно)

Променяйте мястото при следваща инжекция.



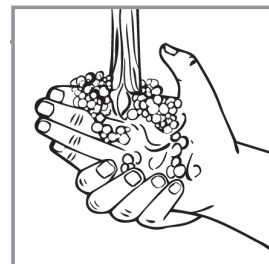
Ако си поставяте инжекцията в корема, изберете място, което е на разстояние поне 5 сантиметра от пъпа.

- Не инжектирайте на места, които са зачервени, твърди, насинени или болезнени.
- Не инжектирайте в места с белези или стрии.
- Ако имате псориазис, не инжектирайте в надигнати, удебелени, зачервени или белещи се участъци от кожата или лезии.

Б: Стъпки за инжектиране

Стъпка 1:

Измийте ръцете си със сапун и топла вода.

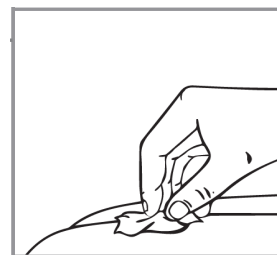


Стъпка 2:

Избършете кожата на мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

Виждете точка „4. Избор на място на инжектиране“, относно указания как да изберете място за инжектиране.

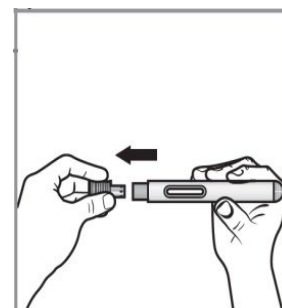
- Не докосвайте тази област повторно, преди поставянето на инжекцията.



Стъпка 3:

Отстранете предпазителя на иглата, като я издърпате рязко и го изхвърлете в кош за отпадъци или в контейнер за остри предмети.

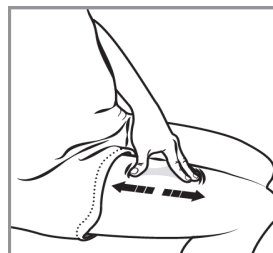
- Не огъвайте и не усуквайте предпазителя на иглата, докато я отстранявате, тъй като това може да повреди иглата.
- Никога не поставяйте отново предпазителя върху иглата.



Стъпка 4:

Внимателно опънете кожата върху почистеното място за инжектиране. Поставете предварително напълнената писалка под приблизително прав ъгъл (90 градуса) спрямо кожата.

- Не захващайте кожата.
- Опъването на кожата създава устойчива повърхност.



Стъпка 5:

Притиснете силно предварително напълнената писалка надолу към кожата, за да започне инжектирането.

Писалката ще щракне при започване на инжектирането. Продължавайте да държите предварително напълнената писалка силно притисната към мястото на инжектиране. Писалката ще щракне втори път.



Стъпка 6:

След второто щракване, пребройте бавно до 15, за да сте сигурни, че инжектирането е приключило.

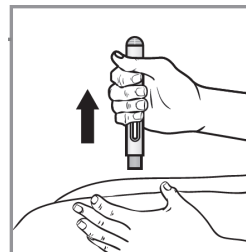
- Не отпускате натиска на писалката към мястото на инжектиране преди да приключи инжектирането.
- Не местете предварително напълнената писалка по време на инжектирането.



Стъпка 7:

Повдигнете празната писалка от кожата. Предпазителят на иглата ще е покрил напълно иглата.

Проверете дали се вижда розовото бутало през прозорчето, за да се уверите, че пълната доза е доставена.

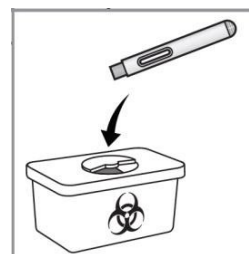


Изхвърляне

Изхвърлете празната писалка в специален контейнер за остри предмети. Попитайте Вашия доставчик на здравни грижи за указания относно правилното изхвърляне на пълния контейнер за остри предмети.

Контейнери за остри предмети могат да бъдат закупени от аптека.

- Не изхвърляйте контейнера за остри предмети в коша за домашни отпадъци.
- Не рециклирайте.
- Винаги съхранявайте контейнера на място, недостъпно за деца.



В. Грижа за мястото на инжектиране

Ако има кървене на място на инжектиране, притиснете го с марля.

- Не разтъркайте мястото на инжектиране.

Ако е необходимо, можете да покриете мястото на инжектиране с лепенка.

Ако имате някакви въпроси или се нуждаете от допълнителна информация, моля, говорете с лекар, медицинска сестра или фармацевт.