

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fubelv 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fubelv 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je lidský fúzní protein receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru a Fc proteinu, vyráběný technologií rekombinantní DNA v savčím expresním systému ovárií křečička čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý a jeho pH je $6,3 \pm 0,2$. Osmolalita roztoku je 310 ± 30 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Fubelv v kombinaci s methotrexátem je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých v případech, kdy po podání jiných chorobu modifikujících antirevmatik, včetně methotrexátu (pokud není kontraindikován), nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi.

Fubelv může být podáván jako monoterapie v případě intolerance methotrexátu nebo v případech, pokud je pokračující léčba methotrexátem nevhodná.

Fubelv je také indikován k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých, kteří

nebyli předtím léčeni methotrexátem.

Fubelv použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem prokazatelně snižuje rychlost progresu poškození kloubů měřenou rentgenologicky a zlepšuje fyzickou funkci.

Juvenilní idiopatická artritida

Léčba polyartritidy (pozitivní či negativní revmatoidní faktor) a rozvinuté oligoartritidy u dětí a dospívajících ve věku od 2 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba psoriatické artritidy u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na léčbu methotrexátem, nebo u nichž methotrexát nebyl tolerován.

Léčba artritidy spojené s entezitidou u dospívajících ve věku od 12 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž konvenční léčba nebyla tolerována.

Psoriatická artritida

Léčení aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých v případech, kdy po předchozím podání jiných chorobu modifikujících antirevmatik nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi. Bylo prokázáno, že etanercept zlepšuje fyzické funkce u pacientů s psoriatickou artritidou a rentgenologicky měřitelné snížení míry progresu poškození periferních kloubů u pacientů se symetrickými polyartikulárními podtypy choroby.

Axiální spondylartritidy

Ankylozující spondylitida

Léčení dospělých se závažnou aktivní ankylozující spondylitidou, jestliže nebylo dosaženo adekvátní odpovědi konvenční léčbou.

Radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

Léčba dospělých se závažnou radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo prokázanými při zobrazení magnetickou rezonancí (MR), kteří měli nedostatečnou odpověď na nesteroidní antirevmatika (NSAID-nonsteroidal anti-inflammatory drugs).

Ložisková psoriáza

Léčba dospělých se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří neodpovídají na jinou celkovou terapii zahrnující cyklosporin, methotrexát nebo psoralen a ultrafialové světlo A (PUVA) (viz bod 5.1), nebo tato terapie je pro ně kontraindikována, nebo ji netolerují.

Ložisková psoriáza u dětí

Léčení chronické těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících ve věku od 6 let, kteří neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii nebo fototerapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčení přípravkem Fubelv má být zahájeno a prováděno pod dohledem lékaře specializovaného na diagnostiku a léčbu revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, radiograficky neprokazatelné axiální spondylartritidy, ložiskové psoriázy

nebo ložiskové psoriázy u dětí. Pacienti léčení přípravkem Fubelv mají dostat kartu pacienta.

Přípravek Fubelv je k dispozici v silách 25 a 50 mg.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaná 2× týdně. Alternativně 50 mg podaných jednou týdně bylo stanoveno jako bezpečné a účinné (viz bod 5.1).

Psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a radiograficky neprokazatelná axiální spondylartritida

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaná 2× týdně nebo 50 mg podaných jednou týdně.

Dostupné údaje naznačují, že u všech výše uvedených indikací je klinické odpovědi obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby u pacienta, který na ni během této doby nevykazuje odpověď.

Ložisková psoriáza

Doporučená dávka je 25 mg etanerceptu podaná 2× týdně nebo 50 mg podaná jednou týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2× týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2× týdně nebo dávka 50 mg jednou týdně. Léčení přípravkem Fubelv má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. U některých dospělých pacientů může být vhodné pokračování v terapii po 24 týdnech (viz bod 5.1). U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, má být terapie ukončena. Je-li indikována opakovaná léčba přípravkem Fubelv, má se dodržet výše uvedená délka léčení. Dávka má být 25 mg 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Nevyžaduje se úprava dávek.

Starší osoby

Nevyžaduje se žádná úprava dávek. Dávkování a způsob podávání jsou stejné jako u dospělých ve věku od 18 do 64 let.

Pediatrická populace

Přípravek Fubelv je k dispozici pouze jako 25mg předplněná injekční stříkačka, 50mg předplněná injekční stříkačka a 50mg předplněné pero.

Proto nelze podávat přípravek Fubelv pediatrickým pacientům vyžadujícím menší dávku než celých 25 mg nebo celých 50 mg. Pediatrickí pacienti vyžadující jinou dávku než celých 25 mg nebo 50 mg nemohou přípravek Fubelv dostávat. Pokud je zapotřebí jiná dávka, použije se jiný přípravek s etanerceptem, který takovou možnost nabízí.

Dávkování etanerceptu je u pediatrických pacientů založeno na jejich tělesné hmotnosti. Pacientům o hmotnosti nižší než 62,5 kg má být podána přesná dávka v mg/kg za použití prášku a rozpouštědla pro injekční roztok nebo prášku pro injekční roztok (viz níže uvedené dávkování pro konkrétní indikace). Pacientům o hmotnosti 62,5 kg a více může být dávka podávána pomocí fixní dávky v předplněné injekční stříkačce nebo předplněném peru.

Bezpečnost a účinnost etanerceptu u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Juvenilní idiopatická artritida

Doporučená dávka přípravku je 0,4 mg/kg (až do maximální dávky 25 mg) ve formě subkutánní injekce podávaná 2× týdně v intervalu 3–4 dny mezi dávkami nebo 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávaná 1× týdně. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 4 měsících, má být terapie ukončena.

Pro podávání dětem s JIA s hmotností nižší než 25 kg může být vhodnější síla 10 mg v injekční lahvičce.

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie u dětí ve věku 2 až 3 let. Limitované bezpečnostní údaje z registru pacientů však naznačují, že bezpečnostní profil u dětí ve věku 2 až 3 let je podobný jako u dospělých a dětí ve věku 4 let a starších, pokud je podávána jednou týdně subkutánně dávka 0,8 mg/kg (viz bod 5.1).

U dětí ve věku do 2 let v indikaci juvenilní idiopatická artritida není zpravidla užití etanerceptu aplikovatelné.

Ložisková psoriáza u dětí (věk 6 let a starší)

Doporučená dávka přípravku je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně až po dobu 24 týdnů. U pacientů, kteří nevykazují žádnou odpověď po 12 týdnech, má být terapie ukončena.

Pokud je indikováno opakované léčení přípravkem Fubelv, má se postupovat podle výše uvedených pokynů o délce terapie. Podává se dávka 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U dětí ve věku do 6 let v indikaci ložiskové psoriázy není zpravidla užití etanerceptu aplikovatelné.

Způsob podání

Přípravek Fubelv je určený k subkutánnímu podání (viz bod 6.6).

Úplný návod k podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“. Podrobné pokyny týkající se nechtěného podání nebo změn v rozvrhu, včetně vynechaných dávek, jsou uvedeny v bodě 3 příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Sepse nebo riziko sepse.

Léčba přípravkem Fubelv nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronických a lokálních infekcí.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat (nebo uvést) název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti mají být vyšetřeni na infekce před zahájením, v průběhu a po ukončení léčení přípravkem

Fubelv, přičemž je třeba brát v úvahu, že průměrný poločas eliminace etanerceptu je přibližně 70 hodin (rozmezí 7–300 hodin).

Při používání etanerceptu byly pozorovány závažné infekce, sepse, tuberkulóza a oportunní infekce, včetně invazivních plísňových infekcí, listerióza a legionelóza (viz bod 4.8).

Příčinou těchto infekcí byly bakterie, mykobakterie, plísně, viry a parazité (včetně protozoí). V některých případech, obzvláště u plísňových a dalších oportunních infekcí, nebyly tyto infekce rozpoznány, což vedlo k opožděnému nasazení příslušné léčby a někdy k úmrtí. Při vyšetření pacientů na přítomnost infekce je třeba brát v úvahu riziko pacienta vzhledem k významným oportunním infekcím (např. expozice endemickým mykózám).

Pacienty, u kterých se v průběhu podávání přípravku Fubelv rozvine infekce, je třeba přísně monitorovat. Jestliže se u pacienta rozvíjí závažná infekce, má být přípravek Fubelv vysazen. Bezpečnost a účinnost etanerceptu nebyla u pacientů s chronickými infekcemi hodnocena. Lékaři mají pečlivě zvažovat podání přípravku Fubelv pacientům, kteří mají v anamnéze opakované nebo chronické infekce nebo pacientům s onemocněními/stavy, které mohou vytvářet dispoziční k infekcím, např. pokročilý nebo špatně kompenzovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientů léčených etanerceptem byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy včetně miliární a extrapulmonální tuberkulózy.

Před zahájením léčby přípravkem Fubelv musí být všichni pacienti vyšetřeni na aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózu. Toto vyšetření má obsahovat podrobnou lékařskou anamnézu a osobní anamnézu tuberkulózy, možný předchozí kontakt s tuberkulózou a předchozí a/nebo současnou imunosupresivní terapii. U všech pacientů musí být (v souladu s lokálními doporučeními) provedeny vhodné screeningové testy – tj. tuberkulinový kožní test a rentgen hrudníku. Doporučuje se zaznamenat výsledky těchto vyšetření do karty pacienta. Předepisujícím lékařům se připomíná riziko falešně negativních výsledků tuberkulinových testů, zvláště u těžce nemocných pacientů nebo pacientů se sníženou imunitou.

Při pozitivní diagnóze aktivní tuberkulózy se nesmí terapie přípravkem Fubelv zahájit. Pokud je diagnostikována inaktivní (latentní) tuberkulóza, antituberkulózní léčba latentní tuberkulózy musí být zahájena před začátkem terapie přípravkem Fubelv a v souladu s místními doporučeními. V takovém případě je třeba velmi pečlivě zhodnotit poměr přínosu/rizika terapie přípravkem Fubelv.

Všechny pacienty je třeba informovat, že pokud se během nebo po ukončení léčby přípravkem Fubelv objeví známky/příznaky naznačující tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, chřadnutí / snížení tělesné hmotnosti, zvýšená teplota), mají vyhledat lékařskou pomoc.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří byli v minulosti infikováni virem hepatitidy B (HBV) a léčení souběžně antagonisty TNF včetně etanerceptu, byla hlášena reaktivace hepatitidy B. Patří sem i hlášení o reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli anti-HBc pozitivní, avšak HBsAg negativní. Před zahájením léčby přípravkem Fubelv se musí u pacientů provést test na infekci HBV. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci HBV se doporučuje konzultace s lékařem, který je odborníkem v léčbě hepatitidy B. Při podávání přípravku Fubelv pacientům, kteří byli v minulosti infikováni HBV, je třeba opatrnosti. Tito pacienti musí být po celou dobu léčby a několik týdnů po jejím ukončení sledováni na známky a příznaky aktivní infekce HBV. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o léčbě pacientů infikovaných HBV antivirovou terapií společně s terapií antagonisty TNF. U pacientů, u

nichž dojde k rozvoji infekce HBV, se má léčba přípravkem Fubelv ukončit a zahájit léčba účinnou antivirovou terapií spolu s vhodnou podpůrnou léčbou.

Zhoršení hepatitidy C

U pacientů léčených etanerceptem bylo hlášeno zhoršení hepatitidy C. Fubelv má být podáván s opatrností u pacientů s hepatitidou C v anamnéze.

Současná léčba s anakinrou

Současné podávání etanerceptu s anakinrou bylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných infekcí a s neutropenií ve srovnání s podáváním samotného etanerceptu. Tato kombinace neprokázala zvýšení klinického přínosu. Proto se současné podávání přípravku Fubelv s anakinrou nedoporučuje (viz bod 4.5 a 4.8).

Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a etanerceptu ke zvýšené incidenci závažných nežádoucích příhod. Tato kombinace neprokázala zvýšený klinický přínos; takové použití se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Alergické reakce

Běžně byly pozorovány alergické reakce spojené s podáváním etanerceptu. Alergické reakce zahrnovaly angioedém a kopřivku, jakož i závažné reakce. Vyskytne-li se závažná alergická nebo anafylaktická reakce, léčení přípravkem Fubelv musí být okamžitě ukončeno a má být zahájena adekvátní terapie.

Imunosuprese

Protože TNF ovlivňuje zánět a moduluje buněčnou imunitní odpověď, je možné, že antagonisté TNF včetně etanerceptu, ovlivní přirozenou obranyschopnost proti infekcím a malignitám. Ve studii se 49 dospělými pacienty s revmatoidní artritidou léčenou etanerceptem nebylo pozorováno žádné potlačení opožděné hypersenzitivity nebo snížení hladiny imunoglobulinů nebo změny počtu efektorových buněčných populací.

U dvou pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou se rozvinula infekce varicely se známkami a příznaky aseptické meningitidy, která byla vyléčena bez následků. Pacienti s významnou expozicí viru varicely musí dočasně přerušit léčení přípravkem Fubelv a je třeba u nich zvážit profylaktickou léčbu imunoglobulinem proti varicella zoster.

Bezpečnost a účinnost etanerceptu u pacientů se sníženou imunitou nebyla hodnocena.

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

Solidní a hematopoetické maligní nádory (s vyloučením karcinomů kůže)

V období po uvedení přípravku na trh se vyskytla hlášení různých malignit (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) (viz bod 4.8).

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno více případů lymfomů než u kontrolních pacientů. Jejich výskyt však byl vzácný a období sledování pacientů léčených placebem bylo kratší než u pacientů léčených antagonisty TNF. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených antagonisty TNF hlášeny případy leukémie.

Zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie je u pacientů s revmatoidní artritidou při dlouhodobém průběhu a vysoké aktivitě zánětlivého onemocnění předpokládané, což komplikuje odhad rizika.

Na základě současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie či jiných hematopoetických nebo solidních malignit. Při zvažování terapie antagonisty TNF u pacientů s maligním nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u kterých se rozvine maligní nádor, je třeba zvýšené opatrnosti.

Malignity, některé končící úmrtím, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny u dětí, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) léčených antagonisty TNF (zahájení terapie ≤ 18 let), včetně etanerceptu. Lymfomy tvořily přibližně polovinu případů. Ostatní případy představovaly různé typy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, typicky spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených antagonisty TNF nelze vyloučit.

Karcinomy kůže

U pacientů léčených antagonisty TNF, včetně etanerceptu, byly hlášeny případy melanomu a nemelanomového karcinomu kůže (NMSC). U pacientů léčených etanerceptem byly v období po uvedení přípravku na trh velmi zřídka hlášeny případy Merkelova buněčného karcinomu. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik karcinomu kůže, se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Ze společných výsledků kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno více případů NMSC u pacientů léčených etanerceptem v porovnání s kontrolními pacienty, obzvláště u pacientů s psoriázou.

Očkování

Současně s přípravkem Fubelv nesmí být podávány živé vakcíny. Nejsou dostupné žádné údaje o sekundárním přenosu infekce živými vakcínami u pacientů léčených etanerceptem. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované randomizované klinické studii 184 pacientů s psoriatickou artritidou dostalo ve 4. týdnu také multivalentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. V této studii většina pacientů s psoriatickou artritidou, kteří dostávali etanercept, byla schopna vykázat účinnou imunitní odpověď B lymfocytů na pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, ale titry byly v úhrnu mírně nižší, přičemž několik pacientů mělo dvojnásobně vyšší titry v porovnání s pacienty, kteří nedostávali etanercept. Klinický význam tohoto jevu není známý.

Tvorba autoprotilátek

Léčení přípravkem Fubelv může vést k tvorbě autoprotilátek (viz bod 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů léčených etanerceptem byly vzácně zjištěny případy pancytopenie a velmi vzácně případy aplastické anémie, některé s fatálním koncem. Pozornost musí být věnována pacientům léčeným přípravkem Fubelv, kteří mají v anamnéze krevní dyskrázii. Všichni pacienti léčení přípravkem Fubelv a rodiče/pečovatelé musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc v případě rozvoje známek a příznaků připomínajících krevní dyskrázii nebo infekci (např. přetrvávající horečky, bolest v krku, podlitiny, krvácení a bledost). Tito pacienti musí být bezodkladně vyšetřeni, včetně vyšetření úplného krevního obrazu; při potvrzení krevní dyskrázie musí být přípravek Fubelv vysazen.

Neurologické poruchy

Vzácně byly u pacientů léčených etanerceptem zaznamenány demyelinizační poruchy CNS (viz bod 4.8). Dodatečně byly vzácně hlášeny případy periferní demyelinizační polyneuropatie (včetně Guillainova-Barrého syndromu, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální motorické neuropatie). Přestože nebyly provedeny klinické studie podávání etanerceptu pacientům s roztroušenou sklerózou, klinické studie jiných antagonistů TNF u pacientů s roztroušenou sklerózou prokázaly zvýšení aktivity onemocnění. Při zvažování podávání přípravku Fubelv pacientům se stávající nebo nově objevenou demyelinizační poruchou nebo pacientům, u nichž je možno uvažovat o zvýšeném riziku rozvoje demyelinizační poruchy, je třeba pečlivě vyhodnotit možná rizika a přínosy terapie, včetně neurologického posouzení.

Kombinovaná léčba

Ve dvouleté kontrolované klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou nevedla kombinace etanerceptu a methotrexátu k neočekávaným bezpečnostním nálezům a bezpečnostní profil etanerceptu byl při podávání v kombinaci s methotrexátem podobný profilům zaznamenaným ve studiích, kde byl podáván samotný etanercept nebo samotný methotrexát. Dlouhodobé klinické studie na stanovení bezpečnosti podání této kombinace stále pokračují. Dlouhodobá bezpečnost podávání etanerceptu v kombinaci s jinými chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD) nebyla stanovena.

Použití etanerceptu při terapii psoriázy v kombinaci s jinými způsoby celkové léčby nebo s fototerapií nebylo studováno.

Porucha funkce ledvin a jater

Na základě farmakokinetických údajů (viz bod 5.2) není potřeba upravovat dávku u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Klinické zkušenosti s těmito pacienty jsou omezené.

Městnavé srdeční selhání

Lékaři musí být opatrní při používání přípravku Fubelv u pacientů s městnavým srdečním selháním. Existují hlášení po uvedení přípravku na trh o zhoršení městnavého srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory i bez nich u pacientů užívajících etanercept. Vzácně (< 0,1 %) byly také hlášeny případy nového nástupu městnavého srdečního selhání, a to včetně městnavého srdečního selhání u pacientů bez známého preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů byli mladší 50 let. Dvě rozsáhlé klinické studie hodnotící podávání etanerceptu při léčení městnavého srdečního selhání byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti. Údaje z jedné z těchto studií, i když nejednoznačné, naznačují možnou tendenci ke zhoršení městnavého srdečního selhání u pacientů léčených etanerceptem.

Alkoholická hepatitida

V randomizované placebem kontrolované studii fáze II bylo 48 hospitalizovaných pacientů léčeno etanerceptem nebo placebem pro středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu. Etanercept nebyl účinný a míra mortality po 6 měsících byla u pacientů léčených etanerceptem signifikantně vyšší. Proto se Fubelv nesmí podávat pacientům k léčbě alkoholické hepatitidy. Lékaři musí být opatrní při podávání přípravku Fubelv pacientům, kteří mají také středně těžkou až těžkou alkoholickou hepatitidu.

Wegenerova granulomatóza

Placebem kontrolovaná studie, v níž bylo 89 dospělých pacientů léčeno etanerceptem a standardní terapií (zahrnující cyklofosamid nebo methotrexát a glukokortikoidy) se střední dobou trvání 25 měsíců, neprokázala účinnost etanerceptu při léčení Wegenerovy granulomatózy. U pacientů

léčených etanerceptem byl signifikantně vyšší výskyt různých typů malignit (jiných než kožních) než v kontrolní skupině. Fubelv se nedoporučuje k léčení Wegenerovy granulomatózy.

Hypoglykémie u pacientů s léčbou diabetu

U pacientů léčených antidiabetiky byly po zahájení léčby etanerceptem hlášeny případy hypoglykémie. U některých z těchto pacientů bylo nutné snížit dávky antidiabetik.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů ve věku 65 let a starších, kterým byl podáván etanercept, ve srovnání s mladšími pacienty, ve studiích fáze 3 u revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v nežádoucích příhodách, závažných nežádoucích příhodách a závažných infekcích. Léčbě starších pacientů musí být však věnována zvýšená pozornost, zvláště pak s důrazem na výskyt infekcí.

Pediatrická populace

Očkování

Doporučuje se, aby pediatrickí pacienti absolvovali všechna očkování podle platných očkovacích schémata pokud možno před zahájením terapie etanerceptem (viz Očkování uvedené výše).

Přípravek Fubelv obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba s anakinrou

U dospělých pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou byla pozorována vyšší četnost závažných infekcí ve srovnání s pacienty léčenými samotným etanerceptem nebo samotnou anakinrou (starší data).

Navíc ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u dospělých pacientů na základní léčbě methotrexátem byla u pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí (7 %) a neutropenie než u pacientů, léčených samotným etanerceptem (viz bod 4.4 a 4.8). Etanercept v kombinaci s anakinrou neprokázal zvýšení klinického přínosu, a proto se nedoporučuje.

Současná léčba s abataceptem

V klinických studiích vedlo současné podávání abataceptu a etanerceptu ke zvýšené incidenci závažných nežádoucích příhod. Tato kombinace neprokázala zvýšený klinický přínos; takové použití se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Současná léčba se sulfasalazinem

V klinické studii u dospělých pacientů, kteří dostávali pevně stanovené dávky sulfasalazinu, ke kterým byl přidán etanercept, zaznamenali statisticky významné snížení průměrného počtu leukocytů ve srovnání se skupinou léčenou buď samotným etanerceptem, nebo samotným sulfasalazinem.

Klinický význam této interakce není známý. Při zvažování kombinované terapie se sulfasalazinem musí být lékaři opatrní.

Žádné interakce

V klinických studiích při podávání etanerceptu s glukokortikoidy, salicyláty (kromě sulfasalazinu), nesteroidními antirevmatiky (NSAID), analgetiky nebo methotrexátem nebyly pozorovány žádné interakce. Pokyny ohledně vakcinace viz bod 4.4.

Žádné klinicky významné farmakokinetické lékové interakce nebyly pozorovány ve studiích s methotrexátem, digoxinem ani s warfarinem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí zvážit používání vhodné antikoncepce k zabránění otěhotnění v průběhu léčby a 3 týdnů po ukončení léčby přípravkem Fubelv.

Těhotenství

Toxikologické studie na potkanech a králících neodhalily žádné poškození plodu nebo novorozenců mlád'at etanerceptem. Účinky etanerceptu na průběh těhotenství byly hodnoceny ve dvou observačních kohortových studiích. Vyšší frekvence závažných vrozených vad byla pozorována v jedné observační studii porovnávající těhotenství vystavená etanerceptu ($n < 370$) během prvního trimestru s těhotenstvími nevystavenými etanerceptu či jiným antagonistům TNF ($n = 164$) (adjustovaná hodnota poměru šancí [odds ratio] 2,4, 95% CI: 1,0–5,5). Nejčastěji hlášené typy závažných vrozených vad se shodovaly s těmi nejčastěji hlášenými u běžné populace a nebyl identifikován žádný zvláštní obraz abnormalit. Studie nezjistila vyšší míru spontánního potratu, porodu mrtvého plodu nebo menších malformací. V jiné observační mezinárodní registrační studii, která porovnávala riziko nežádoucího průběhu těhotenství u žen vystavených etanerceptu během prvních 90 dní těhotenství ($n = 425$) a u žen vystavených nebiologickým lékům ($n = 3\,497$), nebylo zaznamenáno zvýšené riziko závažných vrozených vad (neadjustovaná hodnota poměru šancí [OR] = 1,22, 95% CI: 0,79–1,90; adjustovaný OR = 0,96, 95% CI: 0,58–1,60 po adjustaci z hlediska země, onemocnění matky, parity, věku matky a kouření v časně fázi těhotenství). Z této studie nevyplynulo ani zvýšené riziko menších vrozených vad, předčasného porodu, porodu mrtvého plodu nebo infekcí v průběhu prvního roku života u kojenců narozených ženám, které byly během těhotenství vystaveny etanerceptu. Přípravek Fubelv se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Etanercept prostupuje placentou a byl zjištěn v séru kojenců narozených pacientkám léčeným během těhotenství etanerceptem. Klinický dopad této skutečnosti není znám, u kojenců však může existovat zvýšené riziko infekce. Podávání živé vakcíny kojencům po dobu 16 týdnů od poslední dávky přípravku Fubelv matce se obecně nedoporučuje.

Kojení

U kojících potkanů se etanercept po subkutánním podání vylučoval do mateřského mléka a objevil se v séru mlád'at. Omezené informace z publikované literatury ukazují, že v lidském mateřském mléku byly zjištěny nízké hladiny etanerceptu. Použití etanerceptu v období kojení lze zvážit, je nutno vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

Očekává se, že systémová expozice u kojených dětí bude nízká, protože etanercept se do značné míry rozkládá v gastrointestinálním traktu, ale k dispozici jsou pouze omezené údaje ohledně systémové

expozice u kojených dětí. Podávání živých vakcín (např. BCG) kojenému dítěti, když matka dostává etanercept, lze proto zvážit 16 týdnů po ukončení kojení (nebo dříve, pokud hladiny etanerceptu v séru dítěte nejsou detekovatelné).

Fertilita

Preklinické údaje o perinatální a postnatální toxicitě etanerceptu a o jeho účincích na fertilitu a celkovou reprodukční schopnost nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fubelv nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě aplikace (jako jsou bolest, otoky, svědění, zarudnutí a krvácení v místě vpichu), infekce (např. infekce horních cest dýchacích, bronchitida, infekce močového měchýře a kožní infekce), bolest hlavy, alergické reakce, tvorba autoprotilátek, svědění a horečka.

U pacientů léčených etanerceptem byly také hlášeny závažné nežádoucí účinky. Antagonisté TNF, jako je etanercept, působí na imunitní systém a jejich podávání může ovlivnit přirozenou ochranu organismu proti infekcím a vzniku malignit. Závažné infekce postihují méně než 1 ze 100 pacientů léčených etanerceptem. Hlášení zahrnovala fatální a život ohrožující infekce a sepsi. U pacientů léčených etanerceptem byly také hlášeny různé typy malignit včetně karcinomu prsu, plic, kůže a lymfatických uzlin (lymfom).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunitní nežádoucí účinky. Mezi ně také patří vzácná hlášení pancytopenie a velmi vzácného výskytu aplastické anémie. Při podávání etanerceptu se objevily vzácně, respektive velmi vzácně, případy centrální a periferní demyelinizace. Vzácně byly hlášeny případy lupusu, s lupusem souvisejících onemocnění a vaskulitidy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující přehled nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických studií u dospělých a zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

Ve skupinách tříděných podle orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny vedle označení jejich frekvence (počtu pacientů, u nichž se tato reakce očekává) na základě těchto kategorií: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce (včetně infekce horních cest dýchacích, bronchitidy, cystitidy, infekce kůže)*		Závažné infekce (včetně pneumonie, celulitidy, bakteriální artritidy, sepse a parazitární infekce)*	Tuberkulóza, oportunní infekce (včetně invazivních plísňových, protozoálních, bakteriálních, atypických mykobakteriálních, virových infekcí a legionelózy)*		Reaktivace hepatitidy B, listerióza
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Nemelanomový karcinom kůže* (viz bod 4.4)	Maligní melanom (viz bod 4.4), lymfom, leukémie		Merkelův buněčný karcinom (viz bod 4.4), Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastická anémie*	Hemofagocytující histiocytóza (syndrom aktivace makrofágů)*
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce (viz Poruchy kůže a podkožní tkáně), tvorba autoprotilátek*	Vaskulitida (včetně vaskulitidy s pozitivními protilátkami proti cytoplazmě neutrofilů)	Závažné alergické/anafylaktické reakce (včetně angioedému, bronchospasmus), sarkoidóza		Zhoršení příznaků dermatomyositidy

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			Případy demyelinizace CNS připomínající roztroušenou sklerózu nebo lokalizovaná demyelinizační onemocnění, jako např. optická neuritida a transverzální myelitida (viz bod 4.4), periferní demyelinizační příhody včetně Guillainova-Barrého syndromu, chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, demyelinizační polyneuropatie a multifokální motorické neuropatie (viz bod 4.4), záchvat		
Poruchy oka			Uveitida, skleritida			
Srdeční poruchy			Zhoršení městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)	Nový nástup městnavého srdečního selhání (viz bod 4.4)		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Intersticiální plicní proces (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy)*		
Gastrointestinální poruchy			Zánětlivé střevní onemocnění			
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené jaterní enzymy*	Autoimunitní hepatitida*		

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Velmi vzácné $< 1/10\,000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus, vyrážka	Angioedém, psoriáza (včetně nového nástupu nebo zhoršující se a pustulózní, zejména dlaní a chodidel), kopřivka, psoriatické vyrážky	Stevensův-Johnsonův syndrom, kožní vaskulitida (včetně hypersenzitivní vaskulitidy), erythema multiforme, lichenoidní reakce	Toxická epidermální nekrolýza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Kožní lupus erythematosus, subakutní kožní lupus erythematosus, lupus-like syndrom		
Poruchy ledvin a močových cest				Glomerulonefritida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, erytému, svědění, bolesti, otoku)*	Pyrexie				

* Viz Popis vybraných nežádoucích účinků níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Maligní nádory a lymfoproliferativní onemocnění

V klinických studiích zahrnujících 4 114 pacientů s revmatoidní artritidou léčených etanerceptem přibližně až 6 let, včetně 231 pacientů léčených etanerceptem v kombinaci s methotrexátem ve dvouleté aktivně kontrolované studii, bylo zjištěno sto dvacet devět (129) nových maligních nádorů různých typů. Zjištěné míry a incidence v těchto studiích byly podobné těm očekávaným v obdobném vzorku běžné populace. V klinických studiích zahrnujících 240 pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem přibližně 2 roky byly hlášeny celkem 2 malignity. V klinických studiích zahrnujících 351 pacientů s ankylozující spondylitidou trvající déle než 2 roky bylo u pacientů léčených etanerceptem hlášeno 6 malignit. Ve skupině 2 711 pacientů s ložiskovou psoriázou léčených etanerceptem bylo ve dvojité zaslepených a otevřených klinických studiích v trvání až 2,5 roku hlášeno 30 maligních nádorů a 43 nemelanomových karcinomů kůže.

V klinických studiích zahrnujících 7 416 pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou a psoriázou léčených etanerceptem bylo celkem hlášeno 18 lymfomů.

Zprávy o různých maligních nádorech (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu) byly rovněž získány v období po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4).

Reakce v místě aplikace injekce

Ve srovnání s placebem měli pacienti s revmatickými chorobami léčení etanerceptem signifikantně vyšší incidenci reakcí v místě aplikace injekce (36 % versus 9 %). Lokální reakce byly pozorovány obvykle během prvního měsíce podávání. Přetrvávaly v průměru přibližně 3–5 dnů. Většina lokálních reakcí po injekci etanerceptu nevyžadovala léčbu. Pacienti, kteří byli léčeni, dostali převážně lokální léčbu, například kortikosteroidy, nebo perorálně antihistaminika. Navíc se u některých pacientů rozvinula opožděná reakce v posledním místě aplikace se současným projevem reakce v předchozím místě aplikace. Tyto reakce byly všeobecně přechodného rázu a po odléčení se neopakovaly.

V kontrolovaných studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou se rozvinula v průběhu prvních 12 týdnů léčby reakce v místě injekce u 13,6 % pacientů léčených etanerceptem v porovnání s 3,4 % pacientů léčených placebem.

Závažné infekce

V placebem kontrolovaných studiích nebyla pozorována zvýšená incidence závažných infekcí (fatálních, život ohrožujících nebo vyžadujících hospitalizaci nebo podání intravenózních antibiotik). Závažné infekce se vyskytly u 6,3% pacientů s revmatoidní artritidou, léčených etanerceptem až po dobu 48 měsíců. Tyto zahrnovaly absces (různě lokalizovaný), bakteriémii, bronchitidu, bursitidu, celulitidu, cholecystitidu, průjem, divertikulitidu, endokarditidu (suspektní), gastroenteritidu, hepatitidu B, herpes zoster, bércové vředy, infekce dutiny ústní, osteomyelitidu, otitidu, peritonitidu, pneumonii, pyelonefritidu, sepsi, septickou artritidu, sinusitidu, infekce kůže, vředy na kůži, infekce močových cest, vaskulitidu a infekce ran. Ve dvouleté aktivně kontrolované studii, kde byli pacienti léčeni buď jenom etanerceptem, nebo jenom methotrexátem, nebo etanerceptem v kombinaci s methotrexátem, byl podíl závažných infekcí v léčených skupinách podobný. Nelze však vyloučit, že kombinace etanerceptu s methotrexátem může být spojena se zvýšením podílu infekcí.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyl u pacientů s ložiskovou psoriázou léčených etanerceptem a pacientů léčených placebem pozorován rozdíl v četnosti infekcí. Závažné infekce u pacientů léčených etanerceptem zahrnovaly celulitidu, gastroenteritidu, pneumonii, cholecystitidu, osteomyelitidu, gastritidu, apendicitidu, streptokokovou fasciitidu, myositidu, septický šok, divertikulitidu a absces. Ve dvojité zaslepených i otevřených studiích u pacientů s psoriatickou artritidou byla u jednoho pacienta hlášena závažná infekce (pneumonie).

Během používání etanerceptu byly hlášeny závažné a fatální infekce; zjištěné patogeny zahrnovaly bakterie, mykobakterie (včetně tuberkulózy), viry a plísně. Některé z nich se objevily v průběhu několika týdnů po zahájení terapie etanerceptem u pacientů s revmatoidní artritidou a současně se základními onemocněními jako jsou např. diabetes, městnavé srdeční selhání, aktivní nebo chronickou infekci v anamnéze (viz bod 4.4). Terapie přípravkem Fubelv může zvýšit mortalitu u pacientů s prokázanou sepsí.

V souvislosti s podáváním etanerceptu byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových, parazitárních (zahrnující protozoální), virových (zahrnující herpes zoster), bakteriálních (zahrnující *Listerie* a *Legionelly*) a atypických mykobakteriálních infekcí. V souhrnných údajích získaných z klinických studií byla celková incidence oportunních infekcí u 15 402 subjektů léčených etanerceptem 0,09 %. Míra četnosti vzhledem k expozici byla 0,06 příhody na 100 pacientoroků.

Dle zkušeností po uvedení přípravku na trh tvořily invazivní plísňové infekce přibližně polovinu všech hlášených případů oportunních infekcí v celosvětovém měřítku. Nejčastěji hlášené invazivní plísňové infekce zahrnovaly *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. U pacientů, kteří prodělali oportunní infekce, činily invazivní plísňové infekce více než polovinu fatálních případů. Většinu hlášení s fatálním koncem tvořili pacienti s pneumonií vyvolanou *Pneumocystis*, nespecifickými systémovými plísňovými infekcemi a aspergilózou (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky séra léčených dospělých pacientů byly v několika časových obdobích testovány na autoprotilátky. U pacientů s revmatoidní artritidou bylo z hlediska hodnocení antinukleárních protilátek (ANA) zjištěno, že ve skupině pacientů léčených etanerceptem bylo vyšší procento pacientů (11 %) s nově vyvinutými pozitivními protilátkami ($\geq 1:40$) než ve skupině léčené placebem (5 %). Vyšší procento pacientů s nově vyvinutými protilátkami proti dvouvláknové DNA bylo také stanoveno radioimunotestem (15 % pacientů léčených etanerceptem versus 4 % v placebové skupině) a testem *Crithidia luciliae* (3 % pacientů léčených etanerceptem ve srovnání s 0 % ve skupině placeba). Podobně se v porovnání s pacienty léčenými placebem zvýšil ve skupině pacientů léčených etanerceptem počet nemocných s nově vyvinutými antikardiolipinovými protilátkami. Dopad dlouhodobé léčby etanerceptem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám.

Vzácně se u některých pacientů, včetně pacientů s pozitivním revmatoidním faktorem, vyskytly případy tvorby autoprotilátek ve spojení s lupus-like syndromem nebo vyrážkami, které klinicky a biopticky odpovídají subakutnímu kožnímu lupusu nebo diskoidnímu lupusu.

Pancytopenie a aplastická anémie

V hlášeních po uvedení přípravku na trh existují případy pancytopenie a aplastické anémie, některé z nich s fatálním koncem (viz bod 4.4).

Intersticiální plicní proces

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) intersticiálního plicního procesu u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,06 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) intersticiálního plicního procesu 0,47 % (četnost „méně časté“). V hlášeních po uvedení přípravku na trh byly zaznamenány případy intersticiálního plicního procesu (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich byly fatální.

Současná léčba s anakinrou

Ve studiích byla u dospělých pacientů léčených současně etanerceptem a anakinrou pozorována vyšší četnost závažných infekcí než u pacientů léčených samotným etanerceptem a u 2 % pacientů (3 ze 139) se vyvinula neutropenie (absolutní počet neutrofilů pod 1 000/mm³). U jednoho pacienta s

neutropenií se rozvinula celulitida, která byla zvládnuta hospitalizací (viz bod 4.4 a 4.5).

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

Ve dvojitě zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,54 % (četnost „méně časté“). Ve dvojitě zaslepených obdobích kontrolovaných klinických studií, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) nežádoucích účinků v podobě zvýšené hladiny jaterních enzymů 4,18 % (četnost „časté“).

Autoimunitní hepatitida

V kontrolovaných klinických studiích etanerceptu byla u všech indikací frekvence (procento případů) autoimunitní hepatitidy u pacientů léčených etanerceptem bez souběžné léčby methotrexátem 0,02 % (četnost „vzácné“). V kontrolovaných klinických studiích, které povolovaly souběžnou léčbu etanerceptem a methotrexátem, byla frekvence (procento případů) autoimunitní hepatitidy 0,24 % (četnost „méně časté“).

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

Nežádoucí příhody u pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou byly obdobné, co do typu a frekvence, jako u dospělých pacientů. Rozdíly a další speciální úvahy jsou diskutovány v následujících odstavcích.

Infekce pozorované v klinických studiích u pacientů ve věku 2–18 let s juvenilní idiopatickou artritidou byly obecně lehkého až středně těžkého typu a odpovídaly infekcím běžně pozorovaným u ambulantních pacientů pediatrické populace. Hlášené závažné nežádoucí účinky zahrnovaly plané neštovice se známkami a příznaky aseptické meningitidy, vyléčené bez následků (viz také bod 4.4), apendicitidu, gastroenteritidu, deprese / poruchy osobnosti, kožní vředy, ezofagitidu/gastritidu, septický šok vyvolaný streptokokem skupiny A, diabetes mellitus 1. typu, infekce měkkých tkání a pooperační infekce ran.

V jedné studii 43 z 69 dětí (tj. 62 %) s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4–17 let prodělalo infekci v průběhu tříměsíčního léčení etanerceptem (část I, otevřená fáze) a frekvence a závažnost infekcí byla podobná jako u 58 pacientů, kteří dokončili 12měsíční otevřenou prodlouženou terapii. Druhy a podíl nežádoucích účinků (NÚ) u pacientů s idiopatickou juvenilní artritidou byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích, kde byl podáván etanercept dospělým pacientům s revmatoidní artritidou, a většinou byly mírné. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u 69 pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou léčenou po 3 měsíce etanerceptem než u 349 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Zahrnovaly bolesti hlavy (19 % pacientů, tj. 1,7 NÚ/pac./rok), nevolnost (9 %, tj. 1,0 NÚ/pac./rok), bolest břicha (19 %, 0,74 NÚ/pac./rok) a zvracení (13 %, 0,74 NÚ/pac./rok).

V klinických studiích s juvenilní idiopatickou artritidou byla 4 hlášení syndromu aktivace makrofágů.

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Ve studii trvající 48 týdnů u 211 dětí ve věku 4–17 let s ložiskovou psoriázou byly hlášeny podobné nežádoucí účinky jako v předchozích studiích u dospělých s ložiskovou psoriázou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V průběhu klinického hodnocení u pacientů s revmatoidní artritidou nebyla pozorována toxicita limitující dávku. Nejvyšší hodnocená dávka byla zátěžová intravenózní dávka 32 mg/m², po níž následovala subkutánní dávka 16 mg/m² podávaná 2× týdně. Jeden pacient s revmatoidní artritidou si omylem aplikoval subkutánně 62 mg etanerceptu 2× týdně po dobu 3 týdnů bez nežádoucích účinků. Není známo žádné antidotum etanerceptu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α)
ATC kód: L04AB01

Fubelv je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Tumor nekrotizující faktor (TNF) je dominantním cytokinem v zánětlivém procesu revmatoidní artritidy. Zvýšené hladiny TNF byly také nalezeny v synovii a psoriatických placích u pacientů s psoriatickou artritidou a v séru i synoviální tkáni u pacientů s ankylozující spondylitidou.

U ložiskové psoriázy vede infiltrace zánětlivými buňkami, včetně T-lymfocytů, ke zvýšení hladin TNF v psoriatických lézích v porovnání s jeho hladinami v nezasažené kůži. Etanercept je kompetitivním inhibitorem vazby TNF na jeho buněčné povrchové receptory, čímž inhibuje biologickou aktivitu TNF. TNF a lymfotoxin jsou prozánětlivé cytokiny, které se vážou ke dvěma odlišným povrchovým buněčným receptorům: TNF receptor p55 (55 kilodaltonů) a p75 (75 kilodaltonů). Oba TNF receptory se přirozeně vyskytují buď jako membránově vázané, nebo ve volné formě. Volné TNF receptory jsou považovány za regulátory biologické aktivity TNF.

TNF a lymfotoxin existují převážně jako homotrimery, jejichž biologická aktivita je závislá na zkříženém navázání (cross-linking) TNF receptorů na povrchu buněk. Dimerní volné receptory, jako je etanercept, mají vyšší afinitu k TNF než monomerní receptory a jsou zjevně silnějšími kompetitivními inhibitory vazby TNF na jeho buněčné receptory. Navíc použití Fc regionu imunoglobulinu jako spojujícího elementu v konstrukci dimerního receptoru mu dodává delší poločas rozpadu v séru.

Mechanismus účinku

Většina patologických procesů v kloubu s revmatoidní artritidou a ankylozující spondylitidou nebo v kůži u ložiskové psoriázy je ovlivňována prozánětlivými molekulami, které jsou součástí procesů řízených TNF. Má se za to, že mechanismus účinku etanerceptu je kompetitivní inhibice vazby TNF na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF a tím zabránění buněčné odpovědi. Etanercept může také ovlivňovat buněčné odpovědi řízené dalšími molekulami, které jsou indukovány nebo regulovány prostřednictvím TNF (např. cytokiny, adhezivní molekuly nebo proteinázy).

Klinická účinnost a bezpečnost

Tato část popisuje údaje ze čtyř randomizovaných kontrolovaných studií u dospělých s revmatoidní artritidou, z jedné studie u dospělých s psoriatickou artritidou, z jedné studie u dospělých s ankylozující spondylitidou, ze dvou studií u dospělých s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou, ze čtyř studií u dospělých s ložiskovou psoriázou, ze tří studií u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou a z jedné studie u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické studii. Studie hodnotila 234 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, u nichž selhala předchozí terapie minimálně jedním, ale ne více než čtyřmi chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD). Etanercept v dávkách 10 mg nebo 25 mg nebo placebo byly 2× týdně subkutánně podávány po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců. Výsledky této kontrolované studie byly vyjádřeny v procentech zlepšení revmatoidní artritidy s použitím kritérií odpovědi podle ACR (*American College of Rheumatology*).

Odpovědi ACR 20 a 50 byly vyšší u pacientů léčených etanerceptem ve 3. a 6. měsíci než u pacientů dostávajících placebo (ACR 20: etanercept 62 % a 59 %, placebo 23 % a 11 % ve 3. a 6. měsíci; ACR 50: etanercept 41 % a 40 %, placebo 8 % a 5 % ve 3. a 6. měsíci; $p < 0,01$ etanercept vs. placebo ve všech časových úsecích pro obě odpovědi ACR 20 a ACR 50).

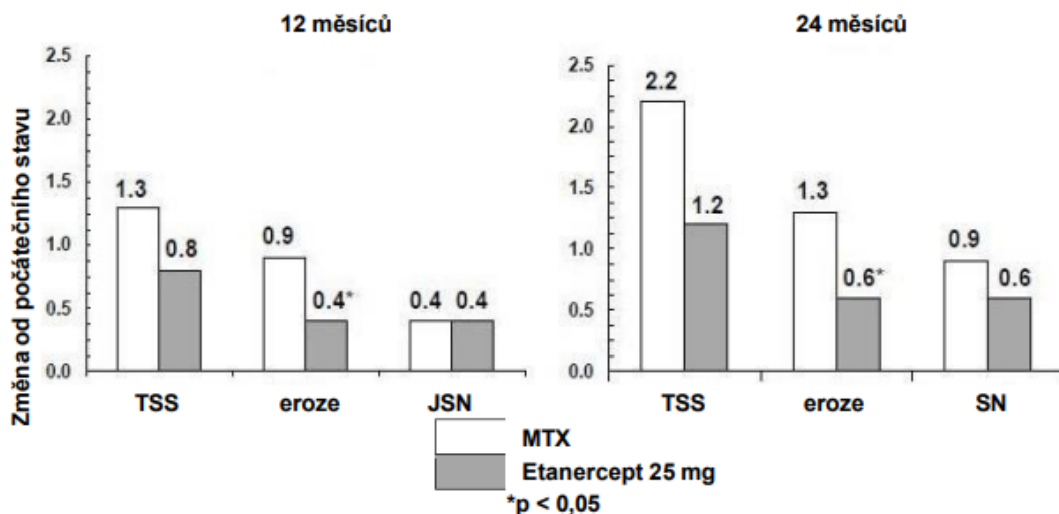
Přibližně u 15 % pacientů léčených etanerceptem bylo dosaženo odpovědi ACR 70 ve 3. a 6. měsíci ve srovnání s méně než 5 % pacientů ve skupině dostávající placebo. Ve skupině léčené etanerceptem se klinická odpověď obvykle dostavila během 1–2 týdnů od zahájení a téměř vždy k ní došlo do 3 měsíců. Byla pozorována závislost na dávce: výsledky léčení 10 mg etanerceptu byly uprostřed mezi placebem a dávkou 25 mg. Výsledky léčby etanerceptem byly signifikantně lepší než podávání placeba ve všech ukazatelích kritérií ACR, jakož i v dalších ukazatelích aktivity revmatoidní artritidy, které nebyly součástí hodnocení odpovědi na léčbu dle ACR, jako např. ranní ztuhlost. V průběhu klinického hodnocení pacienti každé 3 měsíce vyplňovali dotazník zdravotního hodnocení (HAQ), který zahrnoval otázky na invaliditu, vitalitu, duševní zdraví, celkový zdravotní stav a oblasti zdravotního stavu, které mají spojitost s artritidou. U pacientů léčených etanerceptem došlo po 3 a 6 měsících ke zlepšení ve všech oblastech hodnocených v dotazníku ve srovnání s kontrolní skupinou. Po ukončení podávání etanerceptu se příznaky artritidy vrátily obecně do jednoho měsíce. Výsledky otevřené studie prokázaly, že opětovné zahájení léčby etanerceptem po přerušení, trvajícím až 24 měsíců, vedlo ke stejné výsledné odpovědi, jaké bylo dosaženo u pacientů, kterým byl etanercept podáván bez přerušení. V otevřené prodloužené studii s podáváním etanerceptu bez přerušení byla pozorována přetrvávající odpověď po dobu až 10 let.

Účinnost etanerceptu byla porovnávána s methotrexátem v randomizované, aktivně kontrolované studii, mající jako primární cílový parametr zaslepené radiografické hodnocení u 632 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou (trvání kratší než 3 roky), kteří předtím nebyli nikdy léčeni methotrexátem. Etanercept byl podáván subkutánně (s.c.) v dávkách 10 nebo 25 mg 2× týdně po dobu až 24 měsíců. Dávky methotrexátu byly zvyšovány od 7,5 mg/týden až maximálně na 20 mg/týden po dobu prvních 8 týdnů studie a pokračovaly až 24 měsíců. Klinické zlepšení, včetně nástupu účinku do 2 týdnů při dávkách etanerceptu 25 mg, bylo podobné tomu, jež bylo pozorováno u předchozích studií, a přetrvávalo až 24 měsíců. Při zahájení měli pacienti střední stupeň neschopnosti s průměrným skóre HAQ 1,4–1,5. Léčba etanerceptem v dávce 25 mg vedla po 12 měsících k podstatnému zlepšení a k dosažení normálního skóre HAQ (méně než 0,5) u 44 % pacientů. Tento přínos přetrvával ve 2. roce studie.

V této studii bylo radiograficky vyhodnoceno strukturální poškození kloubů a bylo vyjádřeno jako změna TSS (*Total Sharp Score*) a jeho komponent, tj. skóre erozí a skóre *Joint Space Narrowing* (JSN).

Radiogramy rukou/zápěstí a nohou byly hodnoceny při zahájení, po 6, 12 a 24 měsících. Etanercept v dávce 10 mg měl konzistentně nižší účinek na strukturální poškození než dávka 25 mg. Ve skóre erozí byl po 12 a 24 měsících etanercept v dávce 25 mg signifikantně lepší než methotrexát. Rozdíly mezi methotrexátem a etanerceptem v dávce 25 mg v TSS a JSN nebyly statisticky významné. Výsledky jsou uvedené na následujícím obrázku.

Radiografická progresse: porovnání etanerceptu vs. methotrexát u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání do 3 let



V jiné dvojité zaslepené randomizované aktivně kontrolované studii u 682 dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let (průměrně 5 let), kteří měli méně než uspokojivou odpověď nejméně na jedno onemocnění modifikující antirevmatikum (DMARD), jiné než methotrexát, byla porovnávána klinická účinnost, bezpečnost a radiografický vývoj u pacientů léčených buď samotným etanerceptem (2× týdně 25 mg), nebo samotným methotrexátem (7,5–20 mg za týden, střední dávka 20 mg), nebo kombinací etanercept a methotrexát.

Pacienti léčení kombinací etanercept a methotrexát měli signifikantně vyšší odpovědi ACR 20, ACR 50 a ACR 0 a zlepšení ve skóre DAS a HAQ po 24 i po 52 týdnech než pacienti ve skupinách léčených monoterapií jedné z látek (výsledky jsou uvedeny v tabulce níže).

Signifikanční výhody pro etanercept v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

Výsledky klinické účinnosti po 12 měsících: porovnání léčení etanerceptem vs. methotrexát vs. etanercept v kombinaci s methotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let

Cílový parametr	Methotrexát (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + methotrexát (n = 231)
Odpovědi ACR^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			
Základní skóre ^b	5,5	5,7	5,5
Skóre v 52. týdnu ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
Remise	14 %	18 %	37 % †,φ
HAQ			
Základní	1,7	1,7	1,8
52. týden	1,1	1,0	0,8 †,φ

a: Pacienti, kteří nedokončili 12 měsíců ve studii, byli považováni za neodpovídající na léčbu (non-respondéři).

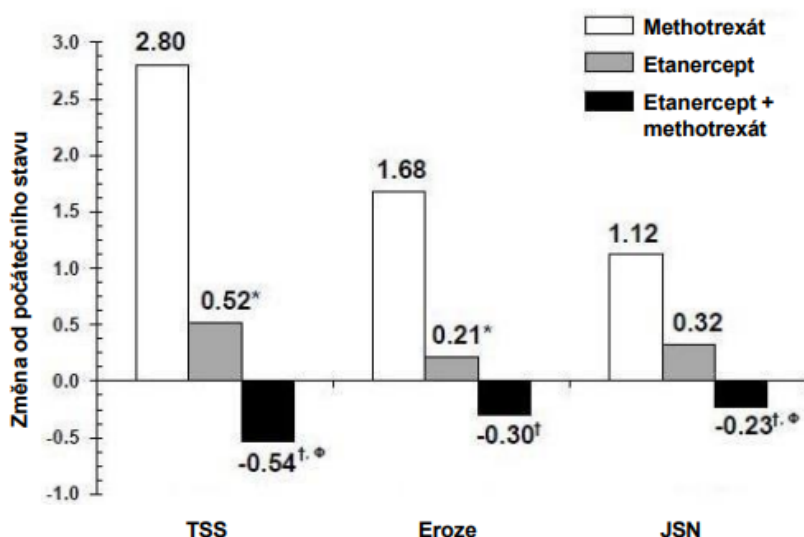
b: Hodnoty DAS představují střední hodnoty.

c: Remise je definována jako < DAS

Párové porovnání p-hodnot: † = $p < 0,05$ k porovnání etanercept + methotrexát vs. methotrexát a $\phi = p < 0,05$ k porovnání etanercept + methotrexát vs. etanercept.

Radiografický vývoj po 12 měsících byl ve skupině léčené etanerceptem signifikantně nižší než ve skupině léčené methotrexátem, zatímco kombinovaná terapie byla ve zpomalení radiografického vývoje signifikantně lepší než obě monoterapie (viz obrázek níže).

Radiografický vývoj: porovnání léčení etanercept vs. methotrexát vs. etanercept v kombinaci s methotrexátem u pacientů s revmatoidní artritidou v trvání od 6 měsíců do 20 let (výsledky po 12 měsících)



Párové porovnání p-hodnot: * = $p < 0,05$ k porovnání etanercept vs. methotrexát, † = $p < 0,05$ k porovnání etanercept + methotrexát vs. methotrexát a $\Phi = p < 0,05$ k porovnání etanercept + methotrexát vs. etanercept.

Signifikanční výhody pro etanercept v kombinaci s methotrexátem v porovnání s monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících. Obdobně

signifikanční výhody pro monoterapií etanerceptem v porovnání s monoterapií methotrexátem byly pozorovány také po 24 měsících.

V analýze, v níž všichni pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu byli ze studie vyřazeni, byli považováni za pacienty s progresí, bylo ve skupině pacientů léčených etanerceptem v kombinaci s methotrexátem po dobu 24 měsíců vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS $\leq 0,5$) v porovnání se skupinou léčenou samotným etanerceptem a samotným methotrexátem (62 %, 50 % a 36 %, $p < 0,05$). Rozdíl mezi monoterapií etanerceptem a monoterapií methotrexátem byl také signifikantní ($p < 0,05$). Mezi pacienty, kteří dokončili celých 24 měsíců léčby ve studii, byly podíly pacientů bez progresu v jednotlivých skupinách 78 %, 70 % a 61 %.

Bezpečnost a účinnost 50 mg etanerceptu (2 subkutánní injekce po 25 mg) podaných jednou týdně byly vyhodnoceny ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u 420 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou. V této studii 53 pacientů dostávalo placebo, 214 pacientů dostávalo 50 mg etanerceptu jednou týdně a 153 pacientů dostávalo 25 mg etanerceptu 2× týdně. Profily bezpečnosti a účinnosti těchto dvou léčebných režimů etanerceptu byly porovnatelné v 8. týdnu v ovlivnění známek a příznaků revmatoidní artritidy; údaje z 16. týdne neprokázaly komparabilitu (non-inferiorita) těchto dvou režimů.

Dospělí pacienti s psoriatickou artritidou

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii na 205 pacientech s psoriatickou artritidou. Pacienti byli ve věku mezi 18 a 70 lety a měli aktivní psoriatickou artritidu (minimálně 3 oteklé klouby a minimálně 3 bolestivé klouby) nejméně v některé z následujících forem: (1) Distální interfalangeální postižení (DIP); (2) Polyartikulární artritida (absence revmatoidních uzlíků a přítomnost psoriázy); (3) Arthritis mutilans; (4) Asymetrická psoriatická artritida; (5) Ankylóza podobná spondylitidě. Pacienti také měli psoriatická ložiska o minimálním průměru 2 cm a větším.

Pacienti byli předtím léčeni nesteroidními antirevmatiky (86 %), DMARD (80 %) a kortikosteroidy (24 %). Pacienti, kteří byli současně léčeni methotrexátem (alespoň 2 měsíce), mohli pokračovat při stabilním dávkování methotrexátu ≤ 25 mg/týden. Dávky 25 mg etanerceptu (podloženo studiemi ke stanovení dávek u pacientů s revmatoidní artritidou) nebo placebo byly podávány subkutánně 2× týdně po dobu 6 měsíců. Na konci dvojité zaslepené studie mohli pacienti vstoupit do prodloužené dlouhodobé otevřené studie v celkové délce až 2 roky.

Klinické odpovědi byly vyjádřeny jako % pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi ACR 20, 50 a 70, a % pacientů se zlepšením podle kritérií odpovědi u psoriatické artritidy (PsARC). Souhrn výsledků ukazuje následující tabulka.

Odpovědi pacientů s psoriatickou artritidou v placebem kontrolované studii

Odpověď psoriatické artritidy		Procento pacientů	
		Placebo n = 104	Etanercept n = 101
ACR 20	3. měsíc	15	59 ^b
	6. měsíc	13	50 ^b
ACR 50	3. měsíc	4	38 ^b
	6. měsíc	4	37 ^b
ACR 70	3. měsíc	0	11 ^b
	6. měsíc	1	9 ^c
PsARC	3. měsíc	31	72 ^b
	6. měsíc	23	70 ^b

^a 25 mg etanerceptu 2× týdně s.c.

^b $p < 0,001$, etanercept versus placebo

^c $p < 0,01$, etanercept versus placebo

U pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem byla klinická odpověď zřejmá od první návštěvy (po 4 týdnech) a přetrvávala po 6 měsíců léčení. Etanercept byl signifikantně lepší než placebo ve všech charakteristikách aktivity onemocnění ($p < 0,001$) a odpovědi na samotnou léčbu etanerceptem a na společné podávání etanerceptu s methotrexátem byly podobné. Kvalita života pacientů s psoriatickou artritidou byla vždy hodnocena za použití HAQ indexu invalidity. Skóre indexu invalidity se signifikantně zlepšilo ve všech hodnocených obdobích u pacientů s psoriatickou artritidou léčených etanerceptem ve srovnání s pacienty léčenými placebem ($p < 0,001$).

Ve studii u pacientů s psoriatickou artritidou byly hodnoceny radiografické změny. Radiogramy rukou a zápěstí byly pořízeny při zahájení a po 6, 12 a 24 měsících. Hodnoty upraveného TSS po 12 měsících jsou uvedeny v následující tabulce. V analýze, ve které všichni pacienti, z jakéhokoli důvodu vyřazení ze studie, byli považováni za pacienty s progresí, bylo po 12 měsících ve skupině léčené etanerceptem vyšší procento pacientů bez progresu (změna TSS $\leq 0,5$) než ve srovnávací skupině léčené placebem (73 % vs. 47 %, $p \leq 0,001$). Účinek etanerceptu na radiografickou progresi přetrvával u pacientů, kteří pokračovali v léčení během druhého roku. Zpomalení poškození periferních kloubů bylo pozorováno u pacientů se symetrickým polyartikulárním kloubním postižením.

Průměrná hodnota (SE) roční změny výchozích hodnot v celkovém Sharpově skóre

Doba	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. měsíc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = standardní chyba

^a $p = 0,0001$

Léčení etanerceptem vedlo ke zlepšení fyzické funkce ve dvojité zaslepené etapě studie a tento přínos přetrvával po dobu dlouhodobější expozice až po 2 roky.

Pro nízký počet pacientů ve studii není dostatečný průkaz účinnosti etanerceptu u pacientů s psoriatickými artropatiemi typu ankylozující spondylitidy a typu artritidis mutilans.

U pacientů s psoriatickou artritidou nebyla provedena žádná studie použití dávkovacího režimu 50 mg jednou týdně. Průkaz účinnosti pro dávkovací režim jedenkrát týdně byl u této populace pacientů založen na údajích ze studie u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Dospělí pacienti s ankylozující spondylitidou

Účinnost etanerceptu u ankylozující spondylitidy byla hodnocena ve 3 randomizovaných, dvojité zaslepených studiích, porovnávajících podávání etanerceptu v dávce 25 mg dvakrát týdně s placebem. Celkem bylo zařazeno 401 pacientů, z nichž 203 bylo léčeno etanerceptem. Nejrozsáhlejší z těchto studií (n = 277) zahrnovala pacienty ve věku od 18 do 70 let, kteří měli aktivní ankylozující spondylitidu definovanou na základě stupnice „visual analog scale“ (VAS) se skóre ≥ 30 u průměrné délky trvání a intenzity ranní ztuhlosti a VAS skóre ≥ 30 u nejméně dvou ze tří následujících parametrů: pacientovo celkové hodnocení; průměr VAS hodnot pro noční bolest zad a celkovou bolest zad; průměr 10 u otázek ze stupnice „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Pacienti léčení DMARD, NSAID nebo kortikosteroidy mohli pokračovat v jejich podávání ve stabilních dávkách. Do studie nebyli zařazeni pacienti s úplnou ankylozou páteře. Celkem 138 pacientům byla podávána dávka 25 mg etanerceptu (na základě studií pro stanovení dávky u pacientů s revmatoidní artritidou) nebo placebo subkutánně 2× týdně po dobu 6 měsíců.

Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 20) bylo zlepšení o 20 a více % v alespoň 3 ze 4 domén (pacientovo celkové hodnocení, bolest zad, BASFI a zánět) hodnocení *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (ASAS) a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. U odpovědi ASAS 50 a 70 byla pro 50procentní, resp. 70procentní zlepšení použita stejná kritéria.

Léčba etanerceptem ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení v ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 již 2 týdny po zahájení terapie.

Odpovědi pacientů s ankylozující spondylitidou v placebem kontrolované studii

	Procento pacientů	
Odpověď ankylozující spondylitidy	Placebo n = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 týdny	22	46 ^a
3 měsíce	27	60 ^a
6 měsíců	23	58 ^a
ASAS 50		
2 týdny	7	24 ^a
3 měsíce	13	45 ^a
6 měsíců	10	42 ^a
ASAS 70		
2 týdny	2	12 ^b
3 měsíce	7	29 ^b
6 měsíců	5	28 ^b

^a $p < 0,001$, etanercept versus placebo

^b $p = 0,002$, etanercept versus placebo

U pacientů s ankylozující spondylitidou léčenými etanerceptem byla zřetelná klinická odpověď v době první návštěvy (2 týdny) a přetrvávala po dobu 6 měsíců terapie. Klinická odpověď byla podobná jak u pacientů léčených při zahájení dalšími léčivými, tak u těch, kteří žádnou další terapii nedostávali.

Obdobné výsledky byly zjištěny i ve dvou menších studiích u pacientů s ankylozující spondylitidou.

Ve čtvrté studii, která byla dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná, byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 50 mg etanerceptu (dvě s.c. injekce po 25 mg) podaných jednou týdně a 25 mg etanerceptu podaných dvakrát týdně 356 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou. Profily bezpečnosti a

účinnosti dávkovacích režimů 50 mg jednou týdně a 25 mg dvakrát týdně byly podobné.

Dospělí pacienti s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou

Studie 1

Účinnost etanerceptu u pacientů s radiograficky neprokazatelnou axiální spondylartritidou (nr-AxSpa) byla hodnocena v randomizované, 12týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii. Studie hodnotila 215 dospělých pacientů (modifikovaná populace se záměrem léčit, „*intent-to-treat*“) s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace ASAS pro axiální spondylartritidu, avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. V dvojité zaslepeném období dostávali pacienti etanercept v dávce 50 mg týdně nebo placebo po dobu 12 týdnů. Primárním měřítkem účinnosti (ASAS 40) bylo 40% zlepšení v alespoň třech ze čtyř domén ASAS a žádné zhoršení ve zbývajících doméně. Po dvojité zaslepeném období následovalo otevřené období, během něhož všichni pacienti dostávali etanercept v dávce 50 mg týdně až po dalších 92 týdnů. Při zahájení a ve 12. a 104. týdnu se provedlo zobrazení sakroiliakálního kloubu a páteře pomocí MR ke zhodnocení zánětu.

V porovnání s placebem vedla léčba etanerceptem k statisticky významnému zlepšení v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšení bylo pozorováno také u ASAS částečná remise a BASDAI 50. Výsledky z 12. týdne jsou uvedeny v tabulce níže.

Odpověď z hlediska účinnosti v placebem kontrolované studii nr-AxSpa: Procento pacientů, kteří dosáhli cílových parametrů

Dvojité zaslepené klinické odpovědi ve 12. týdnu	Placebo n= 106 až 109*	Etanercept n= 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS částečná remise	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Někteří pacienti neposkytli úplné údaje pro každý cílový parametr

**ASAS = *Assessments in Spondyloarthritis International Society*

****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

a: $p < 0,001$, b: $< 0,01$ a c: $< 0,05$, mezi etanerceptem a placebem

Ve 12. týdnu došlo u pacientů užívajících etanercept ke statisticky významnému zlepšení skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) u sakroiliakálního kloubu (SIJ), na základě měření pomocí zobrazení MR. Upravená průměrná změna od výchozí hodnoty činila 3,8 u pacientů léčených etanerceptem ($n = 95$) oproti 0,8 u pacientů léčených placebem ($n = 105$) ($p < 0,001$). V týdnu 104 byla průměrná změna od výchozí hodnoty ve skóre SPARCC na základě měření pomocí zobrazení MR u všech pacientů léčených etanerceptem 4,64 u SIJ ($n = 153$) a 1,40 u páteře ($n = 154$).

Etanercept vykazoval statisticky významně větší zlepšení oproti placebo za období od zahájení studie do 12. týdne u většiny hodnocení kvality života souvisejících se zdravím a fyzickými funkcemi, včetně BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), *EuroQol 5D Overall Health State Score* a *SF-36 Physical Component Score*.

Klinická odpověď u pacientů s onemocněním nr-AxSpa, kterým byl podáván etanercept, byla zjevná při první návštěvě (2 týdny) a přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Zlepšení kvality života související

se zdravím a fyzickými funkcemi rovněž přetrvávala po celou dobu 2leté léčby. Údaje z těchto 2 let neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění. V týdnu 104 progredovalo 8 pacientů do stupně 2 bilaterálního skóre RTG páteře podle modifikovaných Newyorských kritérií, svědčící pro axiální formu spondyloartropatie.

Studie 2

Tato multicentrická, otevřená studie fáze 4 se 3 obdobími hodnotila vysazení a opakování léčby etanerceptem u pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa, kteří po 24 týdnech léčby dosáhli adekvátní odpovědi (inaktivní onemocnění definované jako skóre aktivity onemocnění ankylozující spondylitidy (ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) C-reaktivní protein (CRP) méně než 1,3).

Celkem 209 dospělých pacientů s aktivním onemocněním nr-AxSpa (ve věku 18 až 49 let), definovaných jako pacienti, kteří splňovali kritéria klasifikace Mezinárodní společnosti pro hodnocení spondyloartritidy (ASAS, *Assessment of SpondyloArthritis International Society*) pro axiální spondyloartritidu (avšak nesplňovali modifikovaná New York kritéria pro AS), měli pozitivní nález při zobrazení MR (aktivní zánět při zobrazení MR silně vypovídající o sakroiliitidě spojené s SpA) a/nebo pozitivní hsCRP (definované jako vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP] > 3 mg/l) a aktivní příznaky definované pomocí skóre ASDAS CRP vyšší než nebo rovno 2,1 při screeningové návštěvě, dostávali v 1. období nezaslepeně etanercept v dávce 50 mg týdně plus stabilní základní léčbu NSAID v optimální tolerované protizánětlivé dávce po dobu 24 týdnů. Dále se vyžadovalo, aby měli pacienti nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na dvě či více NSAID. Ve 24. týdnu dosáhlo inaktivního onemocnění 119 (57 %) pacientů; ti vstoupili do 2. období 40týdenní fáze vysazení léčby, kdy pacienti přerušili léčbu etanerceptem, ale dále pokračovali v základní léčbě NSAID. Primárním měřítkem účinnosti byl výskyt vzplanutí (definovaný jako skóre ASDAS rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) vyšší než nebo rovno 2,1) do 40 týdnů po vysazení etanerceptu. U pacientů, u nichž došlo ke vzplanutí, byla léčba etanerceptem opakována s dávkou 50 mg týdně po dobu 12 týdnů (3. období).

Ve 2. období se podíl pacientů, u nichž došlo k ≥ 1 vzplanutí, zvýšil z 22 % (25/112) ve 4. týdnu na 67 % (77/115) ve 40. týdnu. Celkově ke vzplanutí v kterémkoli časovém bodě do 40 týdnů po vysazení léčby etanerceptem došlo u 75 % (86/115) pacientů.

Hlavním sekundárním cílem studie 2 bylo vyhodnotit dobu do vzplanutí po vysazení léčby etanerceptem a dodatečně porovnat dobu do vzplanutí s pacienty ze studie 1, kteří splňovali požadavky na vstup do fáze vysazení léčby ve studii 2 a pokračovali v léčbě etanerceptem.

Medián doby do vzplanutí po vysazení léčby etanerceptem byl 16 týdnů (95% CI: 13–24 týdnů). Během ekvivalentních 40 týdnů jako ve 2. období studie 2 došlo ke vzplanutí u méně než 25 % pacientů ve studii 1, u nichž nebyla léčba vysazena. Doba do vzplanutí u pacientů, u nichž byla léčba etanerceptem přerušena (studie 2), byla statisticky významně kratší v porovnání s pacienty, kteří dostávali kontinuální léčbu etanerceptem (studie 1), $p < 0,0001$.

Z 87 pacientů, kteří vstoupili do 3. období a byli opakovaně léčeni etanerceptem v dávce 50 mg týdně po dobu 12 týdnů, 62 % (54/87) znovu dosáhlo inaktivního onemocnění, přičemž 50 % z nich ho dosáhlo do 5 týdnů (95% CI: 4–8 týdnů).

Dospělí pacienti s ložiskovou psoriázou

Etanercept se doporučuje podávat pacientům definovaným v bodu 4.1. Pacienti „bez léčebné odpovědi“ jsou v cílové populaci definováni nedostatečnou odpovědí (PASI < 50 nebo PGA méně než dobrý), nebo zhoršením nemoci v průběhu léčby, pokud byli léčeni minimálně jedním ze tří nejvýznamnějších dostupných způsobů celkové terapie a dostávali přiměřené dávky po dostatečnou dobu k vyhodnocení odpovědi.

Účinnost etanerceptu v porovnání s jinými způsoby celkové terapie u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou (reagující na jiné způsoby celkové terapie) nebyla ve studiích vyhodnocována přímo porovnáním etanerceptu s jinými způsoby celkovými terapiemi. Místo toho byly vyhodnoceny bezpečnost a účinnost etanerceptu ve čtyřech randomizovaných dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Primárním kritériem účinnosti ve všech čtyřech studiích byl podíl pacientů v každé léčebné skupině, kteří dosáhli po 12 týdnech PASI 75 (tj. minimálně 75% zlepšení ve skóre *Psoriasis Area and Severity Index* oproti výchozí hodnotě).

Studie 1 byla studií 2. fáze klinického hodnocení u pacientů ve věku ≥ 18 let s aktivní, ale klinicky stabilní ložiskovou psoriázou na ploše ≥ 10 % povrchu těla (BSA). Celkem 112 pacientů bylo randomizováno do skupiny, která dostávala dávku 25 mg etanerceptu ($n = 57$) nebo placebo ($n = 55$) 2× týdně po dobu 24 týdnů.

Studie 2 hodnotila 652 pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou při použití stejných zařazovacích kritérií jako studie 1 spolu s minimální psoriatickou plochou a indexem závažnosti (PASI) 10 při screeningu.

Etanercept byl podáván po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců v dávkách 25 mg 1× týdně, 25 mg 2× týdně nebo 50 mg 2× týdně. V období prvních 12 týdnů dvojité zaslepené terapie dostávali pacienti placebo nebo jednu z výše uvedených dávek etanerceptu. Po 12 týdnech léčení začali dostávat pacienti v placebové skupině zaslepený etanercept (25 mg 2× týdně); pacienti v aktivně léčených skupinách pokračovali až do 24. týdne v dávkách podle skupin, do nichž byli původně randomizováni.

Studie 3 hodnotila 583 pacientů a měla stejná zařazovací kritéria jako studie 2. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů 2× týdně etanercept v dávkách 25 mg, nebo 50 mg, nebo placebo. Potom po dobu následujících 24 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený etanercept v dávkách 25 mg 2× týdně.

Studie 4 hodnotila 142 pacientů a měla podobná zařazovací kritéria jako studie 2 a 3. Pacienti v této studii dostávali po dobu 12 týdnů jednou týdně dávku 50 mg etanerceptu nebo placebo, a potom po dobu následujících 12 týdnů dostávali všichni pacienti nezaslepený etanercept v dávce 50 mg jednou týdně.

Ve studii 1 měla skupina léčená přípravkem etanerceptem signifikantně vyšší podíl pacientů s klinickou odpovědí PASI 75 ve 12. týdnu (30 %) v porovnání se skupinou léčenou placebem (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týdnech dosáhlo PASI 75 56 % pacientů ve skupině léčené etanerceptem, v porovnání s 5 % pacientů léčených placebem. Klíčové výsledky studií 2, 3 a 4 jsou uvedeny níže.

Odpovědi pacientů s psoriázou ve studiích 2, 3 a 4

Odpověď (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2× týdně		50 mg 2× týdně			25 mg 2× týdně	50 mg 2× týdně		50 mg 1× týdně	50 mg 1× týdně
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	týden 12	týden 12	týden 24 ^a	týden 12	týden 24 ^a	týden 12	týden 12	týden 12	týden 12	týden 12	týden 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
DSG Ab čistá nebo téměř čistá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ v porovnání s placebem

^a Ve studii 2 a 4 nebylo ve 24. týdnu provedeno statistické porovnání s placebem, protože skupina původně léčená placebem začala dostávat od 13. do 24. týdne etanercept v dávce 25 mg 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně.

^b *Dermatologist Static Global Assessment*. Čistá nebo téměř čistá je definována jako 0 nebo 1 na stupnici 0 až 5.

U pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří dostávali etanercept, byly zjevné signifikantní odpovědi v porovnání s placebem v době první kontroly (2 týdny) a přetrvávaly po 24 týdnů léčení.

Studie 2 měla také období vysazení terapie, kdy bylo léčení ukončeno ve 24. týdnu u pacientů, kteří dosáhli zlepšení PASI minimálně o 50 %. U pacientů byl sledován výskyt rebound fenoménu ($PASI \geq 150$ % od výchozí hodnoty) a doba do relapsu (definován jako ztráta nejméně poloviny zlepšení dosaženého ve 24. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou). V období po vysazení terapie se symptomy psoriázy postupně vrátily se střední dobou 3 měsíce do relapsu onemocnění. Nebyl pozorován rebound fenomén ani závažné nežádoucí příhody spojené s psoriázou. Existují určité důkazy podporující přínos opakované terapie etanerceptem u pacientů, kteří od počátku odpovídají na léčení.

Ve studii 3 si většina pacientů (77 %), kteří byli původně randomizováni do skupiny léčené 50 mg etanerceptu 2× týdně a měli od 12. týdne snížené dávky na 25 mg 2× týdně, udržela odpověď PASI 75 do 36. týdne. U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 25 mg 2× týdně, se mezi 12. a 36. týdnem odpověď PASI 75 postupně zlepšovala.

Ve studii 4 měla etanerceptem léčená skupina pacientů vyšší podíl pacientů s PASI 75 ve 12. týdnu (38 %), v porovnání s placebem léčenou skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientů léčených po celou dobu studie dávkami 50 mg jednou týdně se odpověď i nadále zlepšovala a ve 24. týdnu dosáhla u 71% PASI 75.

V dlouhodobých otevřených studiích (až 34 měsíců), v nichž byl etanercept podáván nepřetržitě, byly udrženy klinické odpovědi a bezpečnost byla srovnatelná s krátkodobějšími studiemi.

Analýza údajů z klinických studií neprokázala žádné charakteristiky základního onemocnění, které by napomohly klinickým lékařům ve výběru nejvhodnější možnosti dávkování (přerušované nebo kontinuální). Proto musí být výběr přerušované nebo kontinuální terapie založen na lékařském posouzení a na individuálních potřebách pacienta.

Protilátky proti etanerceptu

V séru některých osob léčených etanerceptem byly zjištěny protilátky proti etanerceptu. Tyto protilátky obecně neměly neutralizační účinky a jejich výskyt byl dočasný. Zdá se, že mezi vznikem protilátek, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky není žádná souvislost.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

Bezpečnost a účinnost etanerceptu byla hodnocena ve studii sestávající ze dvou částí u 69 dětí s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které měly různé typy nástupu juvenilní idiopatické artritidy (polyartritida, oligoartritida, systémová artritida). Do studie byli zařazeni pacienti od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou aktivní juvenilní idiopatickou artritidou s polyartikulárním průběhem, refrakterní na nebo netolerující léčbu methotrexátem, kteří nadále dostávali stabilní dávku jednoho nesteroidního antirevmatika a/nebo prednisonu ($< 0,2$ mg/kg/den nebo maximálně 10 mg). V části 1 dostávali všichni pacienti etanercept v dávce 0,4 mg/kg (max. 25 mg v dávce) s.c. 2× týdně. V části 2 byli pacienti s klinickou odpovědí v devadesátém dni randomizováni a buď zůstali na etanerceptu, nebo dostávali placebo po dobu 4 měsíců a byli hodnoceni pro znovuvzplanutí nemoci. Odpovědi byly posuzovány podle měřítka ACR Pedi 30 charakterizované jako zlepšení o ≥ 30 % ve třech a více ze šesti základních kritérií JRA a zhoršení o ≥ 30 % maximálně u jednoho ze šesti základních kritérií JRA, zahrnujících počet aktivních kloubů, omezení pohybu, celkové hodnocení lékařem a pacientem/rodičem, funkční vyšetření a rychlost sedimentace erytrocytů (ESR). Vzplanutí nemoci bylo definováno jako zhoršení o ≥ 30 % ve třech ze šesti základních kritérií JRA a zlepšení o ≥ 30 % u nejvýše jednoho ze šesti základních kritérií JRA a přítomnost nejméně 2 aktivních kloubů.

V části 1 této studie vykázalo 51 z 69 pacientů (74 %) klinickou odpověď a vstoupilo do části 2. V části 2 bylo pozorováno vzplanutí nemoci u 6 z 25 pacientů (24 %) pokračujících v léčbě etanerceptem ve srovnání s 20 z 26 pacientů (77 %), kteří dostávali placebo ($p = 0,007$). Od zahájení části 2 byla střední doba do znovuvzplanutí nemoci ve skupině léčené etanerceptem ≥ 116 dnů a u pacientů v placebové skupině 28 dnů. Z pacientů, u kterých byla zaznamenána klinická odpověď v 90. dnu a kteří vstoupili do části 2 studie, se někteří pacienti zůstávající na terapii etanerceptem od 3. do 7. měsíce dále zlepšovali, zatímco ti, kteří dostávali placebo, nezaznamenali zlepšení.

V otevřené prodloužené studii bezpečnosti bylo léčeno etanerceptem 58 pediatrických pacientů z výše uvedené studie (ve věku od 4 let v době zařazení) po dobu 10 let. Míra závažných nežádoucích příhod a závažných infekcí se dlouhodobou expozicí nezvýšila.

Dlouhodobá bezpečnost etanerceptu v monoterapii ($n = 103$), etanerceptu s methotrexátem ($n = 294$) nebo methotrexátu v monoterapii ($n = 197$) byla hodnocena po dobu až 3 let v registru 594 dětí s juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až 18 let, z nichž 39 bylo ve věku 2 až 3 let. Celkově byly častěji hlášeny infekce u pacientů léčených etanerceptem ve srovnání se samotným methotrexátem (3,8 % vs. 2 %) a infekce související s použitím etanerceptu byly závažnějšího charakteru.

V jiné otevřené jednoramenné studii ($n = 127$) bylo léčeno etanerceptem v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) podávané jednou týdně po dobu 12 týdnů 60 pacientů s rozšířenou

oligoartritidou (EO, extended oligoarthritis) (15 pacientů ve věku od 2 do 4 let, 23 pacientů ve věku od 5 do 11 let a 22 pacientů ve věku od 12 do 17 let), 38 pacientů s artritidou spojenou s entezitidou (ve věku od 12 do 17 let) a 29 pacientů s psoriatickou artritidou (ve věku od 12 do 17 let). V každém z těchto subtypů JIA většina pacientů vyhověla kritériím ACR Pedi 30 a prokázala klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů studie, jako je počet citlivých kloubů a celkové hodnocení stavu lékařem. Bezpečnostní profil byl konzistentní s výsledky předchozích JIA studií.

Ze 127 pacientů v původní studii se 109 pacientů zúčastnilo otevřené prodloužené studie a bylo sledováno po dobu dalších 8 let, tedy celkem až 10 let. Na konci prodloužené studie 84/109 (77 %) pacientů dokončilo studii; zatímco 27 (25 %) aktivně užívalo etanercept, 7 (6 %) ukončilo léčbu v důsledku nízké aktivity/neaktivního onemocnění; 5 (5 %) znovu zahájilo léčbu etanerceptem po předchozím vysazení léčby; a 45 (41 %) přerušilo léčbu etanerceptem (ale zůstalo pozorováno); 25/109 (23 %) pacientů trvale ukončilo studii. Zlepšení klinického stavu dosažené v původní studii bylo obvykle udrženo pro všechny cílové parametry účinnosti během celého období sledování. Pacienti aktivně léčení etanerceptem mohli jednou během prodloužené studie na základě posouzení klinické odpovědi zkoušejícím lékařem vstoupit do dobrovolného období vysazení–opakování léčby. Celkem 30 pacientů vstoupilo do období vysazení léčby. U 17 pacientů bylo hlášeno vzplanutí (definováno jako $\geq 30\%$ zhoršení v minimálně 3 ze 6 prvků ACR Pedi s $\geq 30\%$ zlepšením v ne více než 1 ze zbývajících 6 prvků a minimálně 2 aktivních kloubech); medián doby do vzplanutí po vysazení etanerceptu byl 190 dnů. Opakovaně bylo léčeno 13 pacientů a odhad střední doby do opakované léčby od vysazení byl 274 dnů. V důsledku malého počtu datových bodů se musí tyto výsledky interpretovat s opatrností.

Bezpečnostní profil byl konzistentní s profilem pozorovaným v původní studii.

Nebyly provedeny studie hodnotící účinek pokračování léčby etanerceptem u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou, u nichž nedošlo ke klinické odpovědi do 3 měsíců od zahájení léčení etanerceptem. Navíc nebyly provedeny studie hodnotící účinky snížení doporučené dávky etanerceptu po jeho dlouhodobém používání u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou.

Pediatrickí pacienti s ložiskovou psoriázou

Účinnost etanerceptu byla hodnocena v randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 211 pediatrických pacientů ve věku od 4 do 17 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (definovanou skórem sPGA ≥ 3 , zahrnujících $\geq 10\%$ BSA a PASI ≥ 12). Vybraní pacienti měli v anamnéze fototerapii nebo celkovou terapii, nebo neodpovídali dostatečně na topickou terapii.

Pacienti dostávali etanercept 0,8 mg/kg (až do 50 mg) nebo placebo jednou týdně po 12 týdnů. V 12. týdnu mělo pozitivní odpověď účinnosti (tj. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny léčené etanerceptem než randomizovaných do skupiny léčené placebem.

Výsledky ložiskové psoriázy u dětí po 12 týdnech

	Etanercept 0,8 mg/kg jednou týdně (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA „čistý“ nebo „minimální“, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Zkratky: sPGA – statické celkové lékařské hodnocení (*static Physician Global Assessment*)

^a. $p < 0,0001$ porovnání s placebem

Po 12týdenní dvojité zaslepené léčebné periodě dostávali všichni pacienti etanercept 0,8 mg/kg (až do 50 mg) jednou týdně po dobu dalších 24 týdnů. V průběhu otevřené periody byly pozorovány podobné

odpovědi jako ve dvojité zaslepené periodě.

V průběhu randomizované periody vysazení léku signifikantně více pacientů nově randomizovaných do skupiny léčené placebem zaznamenalo relaps choroby (ztráta odpovědi PASI 75) v porovnání s pacienty nově randomizovanými do skupiny léčené etanerceptem. Při pokračujícím léčení odpovědi přetrvávaly až po 48 týdnů.

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost etanerceptu v dávce 0,8 mg/kg (až do 50 mg) podávaného jednou týdně byla hodnocena v otevřené prodloužené studii na 181 pediatrických subjektech s ložiskovou psoriázou v celkové délce až 2 roky následující po výše uvedené 48týdenní studii. Dlouhodobé zkušenosti s používáním etanerceptu byly obecně srovnatelné s původní 48týdenní studií a neukázaly žádná nová bezpečnostní zjištění.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnoty etanerceptu v séru byly určovány metodou enzymatické imunoanalýzy (ELISA), která může detekovat ELISA-reaktivní degradační produkty, jakož i původní látku.

Absorpce

Etanercept je pomalu absorbován z místa subkutánní injekce a po jedné dávce dosahuje maximální koncentrace přibližně po 48 hodinách. Absolutní biologická dostupnost je 76 %. Při dávkování 2× týdně se očekávají ustálené koncentrace, které jsou přibližně dvakrát tak vysoké než koncentrace zjištěné po jedné dávce. Průměrná maximální sérová koncentrace po podání jedné subkutánní dávky 25 mg etanerceptu zdravým dobrovolníkům dosahovala $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod křivkou byla $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Profily průměrných hodnot koncentrací v ustáleném stavu u pacientů s revmatoidní artritidou, léčených 50 mg etanerceptu jednou týdně ($n = 21$) vs. 25 mg etanerceptu 2× týdně ($n = 16$) byly C_{max} 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} byly 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l a parciální AUC byla $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$. V otevřené dvouřezimové zkřížené studii s jednorázovou dávkou u zdravých dobrovolníků byl sledován etanercept podaný v jedné injekci 50 mg/ml bioekvivalentním se dvěma jednotlivými injekcemi po 25 mg/ml podanými současně.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s ankylozující spondylitidou byly ustálené stavy AUC etanerceptu $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ pro 50 mg etanerceptu jednou týdně ($n = 154$) a $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ pro 25 mg etanerceptu dvakrát týdně ($n = 148$).

Distribuce

Závislost koncentrace etanerceptu na čase zobrazuje biexponenciální křivka. Objem centrálního kompartmentu etanerceptu je 7,6 l, zatímco distribuční objem v ustáleném stavu je 10,4 l.

Eliminace

Etanercept je pomalu vylučován z organismu. Poločas vylučování je dlouhý, přibližně 70 hodin. Clearance je u pacientů s revmatoidní artritidou přibližně 0,066 l/h, tj. o něco nižší než hodnota 0,11 l/h pozorovaná u zdravých dobrovolníků. Navíc farmakokinetika etanerceptu u pacientů s revmatoidní artritidou, u pacientů s ankylozující spondylitidou a u pacientů s ložiskovou psoriázou je podobná.

Není zjevný rozdíl ve farmakokinetice u žen a mužů.

Linearita

Závislost na dávce nebyla formálně hodnocena, ale v dávkovém rozmezí není zřejmé nasycení clearance.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

I když po podání radioaktivně značeného etanerceptu zdravým dobrovolníkům i pacientům byla radioaktivita eliminována močí, u pacientů s akutním renálním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Porucha funkce ledvin by tedy neměla vyžadovat změnu dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s akutním jaterním selháním nebyla pozorována zvýšená koncentrace etanerceptu. Porucha funkce jater tedy nevyžaduje změnu dávkování.

Starší osoby

Vliv pokročilého věku na koncentrace etanerceptu v séru byl zkoumán populační farmakokinetickou analýzou. Clearance a objem zjištěné u pacientů ve věku od 65 do 87 let byly podobné hodnotám stanoveným u pacientů, kteří byli mladší než 65 let.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti s juvenilní idiopatickou artritidou

V klinické studii byl etanercept podáván 69 pacientům (ve věku od 4 do 17 let) s polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy v dávce 0,4 mg/kg 2× týdně po dobu 3 měsíců. Hodnoty sérových koncentrací byly podobné těm, které byly zjištěny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou. Nejmladší děti (4 roky) měly sníženou clearance (zvýšená clearance po normalizaci podle hmotnosti) ve srovnání se staršími dětmi (12 let) a s dospělými. Simulace dávkování naznačuje, že zatímco starší děti (od 10 do 17 let) mají hladiny v séru bližší hladinám, které byly stanoveny u dospělých, mladší děti mají hladiny zřetelně nižší.

Pediatrickí pacienti s ložiskovou psoriázou

Pediatrickým pacientům s ložiskovou psoriázou (věk od 4 do 17 let) byl podáván etanercept v dávce 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg za týden) jednou týdně až po dobu 48 týdnů. Průměrné hodnoty sérových koncentrací v ustáleném stavu byly od 1,6 do 2,1 µg/ml v týdnech 12, 24 a 48. Tyto průměrné hodnoty koncentrací u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byly podobné koncentracím pozorovaným u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (léčených 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týdně až do maximální dávky 50 mg za týden). Tyto průměrné koncentrace byly podobné jako u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou léčených 25 mg etanerceptu dvakrát týdně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s etanerceptem nebyla zjevná žádná dávku limitující toxicita ani toxicita v cílových orgánech. Podle výsledků baterie studií *in vitro* a *in vivo* je etanercept považován za negenotoxický. Studie karcinogenity a standardní hodnocení fertility a postnatální toxicity nebyly s etanerceptem provedeny z důvodu vzniku neutralizačních protilátek u hlodavců.

Etanercept nevyvolal úmrtí ani zjevné příznaky toxicity u myši nebo potkanů po podání jedné dávky 2 000 mg/kg subkutánně nebo jedné dávky 1 000 mg/kg intravenózně. Etanercept nevykazoval toxicitu limitující velikost dávky nebo orgánovou toxicitu u makaků po podávání 2× týdně subkutánně po 4 nebo 26 po sobě jdoucích týdnech v dávce 15 mg/kg, což vedlo k sérovým koncentracím (na základě AUC) více než 27krát vyšším než zjištěným u člověka po doporučené dávce 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Glycin
Sacharóza
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera v krabici, aby byly chráněny před světlem.

Přípravek Fubelv lze po jedno období v délce až čtyř týdnů uchovávat při teplotě maximálně 25 °C; po této době nesmí být znovu uchováván v chladničce. Přípravek Fubelv musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Fubelv 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka je vyrobena z čirého skla třídy 1 a je vybavena 27G jehlou z nerezové oceli s pevným krytem jehly a zátkou z brombutylové pryže potažené materiálem FluroTec. Obsahuje 0,5 ml roztoku. Přípravek Fubelv je k dispozici v baleních po 4 předplněných injekčních stříkačkách, baleních po 12 předplněných injekčních stříkačkách, ve vícečetných baleních po 8 předplněných injekčních stříkačkách (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách) a vícečetných baleních po 24 předplněných injekčních stříkačkách (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Injekční stříkačka je vyrobena z čirého skla třídy 1 a je vybavena 27G jehlou z nerezové oceli s pevným krytem jehly a zátkou z brombutylové pryže potažené materiálem FluroTec. Obsahuje 1 ml roztoku. Přípravek Fubelv je k dispozici v baleních po 4 předplněných injekčních stříkačkách a baleních po 12 předplněných injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero obsahující předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Fubelv. Injekční stříkačka v peru je vyrobena z čirého skla třídy 1 a je vybavena 27G jehlou z nerezové oceli s pevným krytem jehly a zátkou z brombutylové pryže potažené materiálem FluroTec. Obsahuje 1 ml roztoku.

Přípravek Fubelv je k dispozici v baleních po 4 předplněných perech a baleních po 12 předplněných perech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

25 mg injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce a 50 mg injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce

Před použitím je třeba ponechat přípravek Fubelv v předplněné injekční stříkačce pro jedno použití dosáhnout pokojové teploty (přibližně 30 minut). Roztok se nesmí ohřívat žádným jiným způsobem. Poté se doporučuje přípravek Fubelv ihned použít. Po dobu, než předplněná injekční stříkačka dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Roztok má být čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.

Úplný návod k podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

50 mg injekční roztok v předplněném peru

Před použitím je třeba ponechat přípravek Fubelv v předplněném peru pro jedno použití dosáhnout pokojové teploty (přibližně 30 minut). Po dobu, než předplněné pero dosáhne pokojové teploty, se nemá snímat kryt jehly. Při pohledu kontrolním okénkem má být roztok čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé průsvitné nebo bílé částice proteinu.

Úplný návod k podání je k dispozici v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biocon Biologics Ireland Limited

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lupin Limited (Biotech Division)

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Biocon Biologics Ireland Limited

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ
LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí dohodnout s příslušnými národními regulačními orgány ve všech členských státech ještě před zahájením používání etanerceptu na obsahu a formátu edukačních materiálů včetně způsobu komunikace, distribuce a všech ostatních aspektech tohoto

programu.

Cílem edukačních materiálů je snížit riziko závažných infekcí.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) zajistí, že všichni zdravotničtí pracovníci, u nichž se očekává předepisování etanerceptu, budou mít v každém členském státě, ve kterém je etanercept uveden na trh, přístup k níže uvedenému edukačnímu materiálu nebo jim bude tento edukační materiál poskytnut.

Karta pacienta

- Léčba etanerceptem může zvýšit riziko infekce
- Projevy nebo symptomy tohoto bezpečnostního rizika a pokyny, kdy vyhledat zdravotnickou pomoc
- Kontaktní údaje na lékaře, který etanercept předepsal

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 25 MG – Balení po 4 a 12****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Fubelv 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
etanercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2023/001 4 předplněné injekční stříkačky

EU/1/26/2023/002 12 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fubelv 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 25 MG („BEZ BLUE BOXU“) VÍCEČETNÉ BALENÍ – 12 PŘEDPLNĚNÝCH INJEKČNÍCH STŘÍKAČEK NEBO 4 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fubelv 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
etanercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

12 předplněných injekčních stříkaček

4 předplněné injekční stříkačky

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,

Millbank Business Park,

Lucan, Dublin,

K78 X5W6,

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2023/008 24 (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách)

EU/1/26/2023/003 8 (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Fubelv 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 25 MG („S BLUE BOXEM“) VÍCEČETNÉ BALENÍ – 24 (2X12 PŘEDPLNĚNÝCH INJEKČNÍCH STŘÍKAČEK) NEBO 8 (2X4 PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fubelv 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
etanercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 24 (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách)

Vícečetné balení: 8 (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO OBALŮ Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/26/2023/008 24 (2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách)

EU/1/26/2023/003 8 (2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Fubelv 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK (PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA 25 MG)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Fubelv 25 mg injekce
etanercept
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 50 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
etanercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2023/004 4 předplněné injekční stříkačky

EU/1/26/2023/005 12 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Fubelv 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK (PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA 50 MG)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Fubelv 50 mg injekce
etanercept
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI PERY 50 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněném peru
etanercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněná pera

12 předplněných per

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Pokyny k jiným způsobům uchovávání najdete v příbalové informaci.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2023/006 4 předplněná pera

EU/1/26/2023/007 12 předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Fubelv 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK (PŘEDPLNĚNÉ PERO 50 MG)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Fubelv 50 mg injekce
etanercept
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg / 1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Fubelv 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce etanercept

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu léčení přípravkem Fubelv.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Fubelv a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fubelv používat
3. Jak se přípravek Fubelv používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fubelv uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Fubelv a k čemu se používá

Přípravek Fubelv obsahuje léčivou látku etanercept.

Přípravek Fubelv je léčivo, které se vyrábí ze dvou lidských bílkovin. Blokuje aktivitu jiné bílkoviny v těle, která způsobuje zánět. Tento přípravek snižuje zánět spojený s určitými onemocněními.

U dospělých osob (18 let a více) se může přípravek Fubelv používat k léčení:

- středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy** (dlouhodobé autoimunitní onemocnění postihující především klouby);
- **psoriatické artritidy** (druh zánětu kloubů, který může postihnout jakýkoli kloub v těle);
- těžké **axiální spondylartritidy** (druh chronického zánětu kloubů postihujícího páteř a/nebo křížokýčelní klouby) včetně **ankylozující spondylitidy** (druh zánětu kloubů postihujícího páteř);
- středně těžké až těžké **lupénky** (psoriázy) (vyvýšená, zarudlá, šupinatá ložiska na kůži).

V každém případě se přípravek Fubelv obvykle používá, pokud u Vás jiné široce používané léchy nebyly dostatečně účinné nebo pro Vás nejsou vhodné.

U **revmatoidní artritidy** se tento přípravek obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčba methotrexátem pro Vás není vhodná. Přípravek Fubelv

použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem může zpomalit poškození kloubů, způsobené revmatoidní artritidou, a zlepšit Vaši schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů s **psoriatickou artritidou** postihující více kloubů může tento přípravek zlepšit schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů se **symetrickým bolestivým postižením nebo otokem více kloubů** (např. ruce, zápěstí a chodidla) může tento přípravek zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená onemocněním.

Přípravek Fubelv je také určen k léčbě následujících onemocnění u dětí a dospívajících.

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
 - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
 - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebyly jiné široce používané léčby dostatečně účinné nebo pro ně tyto léčby nejsou vhodné.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fubelv používat

Nepoužívejte přípravek Fubelv

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, **alergičtí na etanercept** nebo na kteroukoli další **složku přípravku Fubelv** (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závrať nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Fubelv a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj **závažné infekce krve** zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte **infekci jakéhokoli druhu**. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fubelv se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závrať nebo vyrážka, přestaňte používat tento přípravek a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou operací, lékař může chtít sledovat léčbu tímto přípravkem.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekce nebo máte cukrovku nebo jiná onemocnění, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že Vás nebo dítě bude nadále sledovat na přítomnost infekcí i poté, co přestanete používat přípravek Fubelv.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Fubelv byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení tímto přípravkem. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test.

Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud se vyskytnou příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, snížení tělesné hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně svého lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař má provést vyšetření na přítomnost infekční hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit tímto přípravkem. Léčba přípravkem Fubelv může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat tento přípravek používat.
- **Hepatitida C:** Informujte lékaře, pokud máte Vy nebo dítě hepatitidu C. Lékař může chtít sledovat léčení tímto přípravkem, pokud se infekce zhorší.
- **Onemocnění krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky nebo příznaky jako jsou přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékaře. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušení podávání přípravku Fubelv.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transverzální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je tento přípravek vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání (Vaše srdce nepumpuje krev tak dobře, jak by mělo), neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání tohoto přípravku.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než budete používat tento přípravek, informujte svého lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné. Děti a dospělí, kteří tento přípravek používají, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván etanercept nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako etanercept, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění / rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti používající přípravek Fubelv onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo Vaše dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání tohoto přípravku. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Nepoužívejte tento přípravek k léčbě hepatitidy spojené se zneužíváním alkoholu. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Tento přípravek se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy (vzácného zánětlivého onemocnění). Poradte se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** Informujte svého lékaře, máte-li Vy nebo dítě cukrovku či užíváte-li léky k léčbě cukrovky. Lékař stanoví, zda je u Vás či dítěte nutné během léčby tímto přípravkem snížit dávku přípravků k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Fubelv. Některá očkování se nemají provádět v době podávání tohoto přípravku, např. očkování perorální vakcínou proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Fubelv se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg.

Přípravek Fubelv se nesmí podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

Další léčivé přípravky a přípravek Fubelv

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Vy nebo Vaše dítě **nemáte** používat přípravek Fubelv s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

Těhotenství a kojení

Přípravek Fubelv se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Fubelv, může u Vašeho dítěte existovat vyšší riziko infekce. Kromě toho jedna studie prokázala, že pokud byl matkám v těhotenství podáván etanercept, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s matkami, kterým nebyl podáván tento přípravek ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný konkrétní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství etanercept. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Fubelv kojit, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o používání přípravku Fubelv v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Fubelv ovlivnil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Fubelv obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Fubelv používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Fubelv je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Použití u dospělých

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži. Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku Fubelv.

Ložisková lupénka

Obvyklá dávka je 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Fubelv používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud se neprojeví účinek přípravku Fubelv na Vaše onemocnění po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

Použití u dětí a dospívajících

Dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění.

Lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu etanerceptu.

Přípravek Fubelv se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg.

Jsou k dispozici jiné přípravky s etanerceptem, které mají lékovou formu vhodnou pro děti.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud se neprojeví účinek přípravku Fubelv na onemocnění dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

Způsob a cesta podání

Přípravek Fubelv se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku Fubelv je k dispozici v bodu 7, „Návod k použití“.

Roztok nemíchejte s jinými léčivými přípravky.

Pro zapamatování je vhodné si zapsat do kalendáře, které dny v týdnu má být přípravek Fubelv podán.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Fubelv, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) více přípravku Fubelv, než jste měl(a) (buď injekcí příliš velké dávky najednou, nebo příliš častým podáním), **informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka**. Vždy mějte u sebe krabičku přípravku, a to i tehdy, je-li prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Fubelv

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, aplikujte ji ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte.

Potom pokračujte s injekcemi přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být podána následující injekce, nezdvoujnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Fubelv

Po přerušení léčby se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Fubelv. **Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.**

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou
- Nervozita nebo úzkost, bušení srdce, náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka
- Těžká vyrážka, svědění, nebo kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí).

Závažné alergické reakce jsou vzácné. Avšak kterýkoli z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na tento přípravek. Proto máte neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže pozorujete některý z následujících stavů, můžete Vy nebo dítě potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

- Znamky **závažné infekce**, jako jsou vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo kloubech;
- Znamky **krevních onemocnění**, jako jsou krvácení, podlitiny nebo bledost;
- Znamky **nervových poruch**, jako jsou necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině;
- Znamky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako jsou únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtů nebo rtů;
- Znamky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout kteroukoli část těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevovat v závislosti na typu a místě zhoubného nádorového onemocnění. Tyto známky onemocnění mohou zahrnovat snížení tělesné hmotnosti, horečku, otoky (bolestivé či nebolestivé), přetrvávající kašel, přítomnost bulek (hrbolků) nebo výrůstků na kůži;
- Znamky **autoimunitní reakce** (vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle), jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku;

- Známky lupusu nebo syndromu podobnému lupusu, jako jsou změny tělesné hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava;
- Známky **zánětu krevních cév**, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění.

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i úmrtím). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených projevů, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Známé nežádoucí účinky etanerceptu zahrnují níže uvedené ve skupinách s klesající četností:

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku) (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení, u některých pacientů se rozvinula reakce v nedávno použitém místě injekce); a bolest hlavy.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotilátek).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce na různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bílé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět krevních cév postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako „častá“), křeče a bolesti břicha, průjem, snížení tělesné hmotnosti nebo krev ve stolici (známky střevních potíží).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; záchvaty; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bílošedé vláknité kresby na sliznicích), zánětlivé onemocnění jater vyvolané vlastním imunitním systémem (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako „méně častá“); poškození drobných filtrů v ledvinách, které vede ke špatné funkci ledvin (glomerulonefritida).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby zásadních krevních buněk v kostní dřeni.
- **Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); Kaposiho sarkom (vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se

nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (infekce jater); zhoršení onemocnění dermatomyositida (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky a jejich četnost pozorované u dětí a dospívajících jsou podobné těm, které jsou uvedeny výše.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fubelv uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

Přípravek Fubelv lze uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně 25 °C po jedno období v délce až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Fubelv musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Fubelv vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Fubelv zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v injekční stříkačce. Má být čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průsvitné částice proteinu. Tento vzhled je normální. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Fubelv obsahuje

- Léčivou látkou je etanercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 25 mg nebo 50 mg etanerceptu.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,

glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Fubelv vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Fubelv se dodává jako předplněná injekční stříkačka obsahující čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý injekční roztok.

Přípravek Fubelv 25 mg je k dispozici v balení po 4, 12 předplněných injekčních stříkačkách, vícečetném balení obsahujícím 2 balení po 4 předplněných injekčních stříkačkách nebo ve vícečetném balení obsahujícím 2 balení po 12 předplněných injekčních stříkačkách.

Přípravek Fubelv 50 mg je k dispozici v balení po 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Výrobce

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

Tento bod je rozdělen do následujících podbodů:

Úvod

Krok 1: Příprava před injekcí

Krok 2: Výběr místa pro injekci

Krok 3: Podání injekce přípravku Fubelv

Krok 4: Likvidace zbylého odpadu

Tento návod vysvětluje, jak si připravit a aplikovat injekci přípravku Fubelv. Než začnete přípravek Fubelv používat a pokaždé, když obdržíte nové předepsané balení léku, přečtěte si Návod k použití. Může obsahovat nové informace.

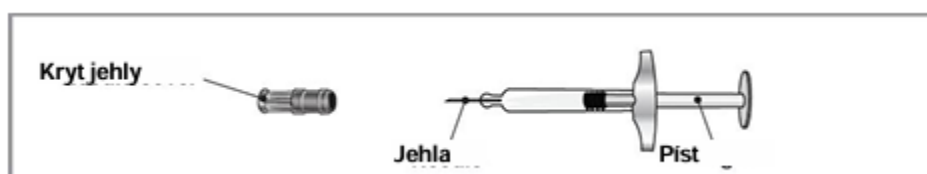
- Nepokoušejte se podat si injekci sám/sama, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak se injekce podává.

Roztok nesmí být před použitím smíchán s žádným jiným lékem.

Není součástí balení:

- Alkoholový tampon
- Vatový polštářek a náplast
- Odpadní nádoba na ostré předměty

Části předplněné injekční stříkačky



Krok 1: Příprava před injekcí

Najděte si dobře osvětlené a čisté rovné místo a připravte si vše, co potřebujete.

1. Vyjměte z chladničky krabičku obsahující předplněné injekční stříkačky a položte je na rovnou pracovní plochu. Vyjměte jednu předplněnou injekční stříkačku a položte ji na pracovní plochu. Netrepejte s předplněnou injekční stříkačkou Fubelv. Krabičku se zbývajících předplněnými injekčními stříkačkami vraťte zpět do chladničky. Přečtěte si bod 5 příbalové informace, jak přípravek Fubelv uchovávat. Máte-li jakékoli další otázky týkající se uchovávání přípravku, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry, nebo lékárníka.
2. Zkontrolujte roztok:
 - Prohlédněte si přípravek v těle injekční stříkačky.
 - Přípravek má být čirý nebo opalizující, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé bílé nebo až téměř průsvitné částice proteinu.
 - Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice.
3. Počkejte, dokud přípravek nedosáhne pokojové teploty:

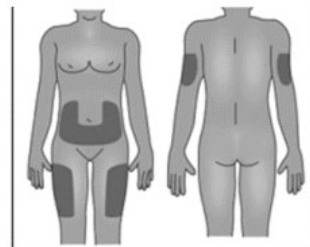
Vyjměte jednu předplněnou injekční stříkačku z krabičky, která je uchovávána v chladničce, a nechte ji před podáním injekce 15 až 30 minut při pokojové teplotě. Je to důležité proto, aby bylo injekční podání léku snazší a příjemnější.

 - Nesnímejte kryt jehly, dokud nejste připraven(a) podat injekci.
 - K ohřátí injekčního roztoku nepoužívejte žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.
4. Připravte si vše, co budete k injekci potřebovat. To zahrnuje alkoholové tampony a smotek vaty nebo gázy.
5. Umyjte si pečlivě ruce teplou vodou a mýdlem.

Krok 2: Výběr místa pro injekci

1. Mezi doporučená místa pro vpich injekce patří: (1) přední střední části stehna; (2) břicho; a (3) vnější oblast horní části paže (viz obrázek 1). Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku. Pokud si injekci podáváte sám/sama, nepoužívejte vnější oblast horní části paže.
2. Pro každou injekci má být použito vždy jiné místo. Každá nová injekce má být podána minimálně 3 cm od místa podání předchozí injekce. Injekci nepodávejte do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná (modřiny), červená nebo zatvrdlá. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi (je vhodné si vždy poznačit místa předchozích injekcí).
3. Jestliže máte lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, zarudlých nebo šupinatých částí kůže („kožní lupénkové léze“).

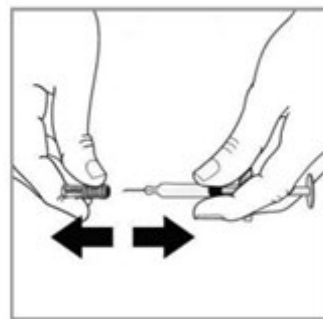
Obrázek 1



Krok 3: Podání injekce přípravku

1. Krouživým pohybem otřete kůži na místě zamýšleného podání injekce alkoholovým tamponem. **NEDOTÝKEJTE** se této oblasti před podáním injekce.
2. Zvedněte předplněnou injekční stříkačku z rovné pracovní plochy. Odstraňte kryt z jehly rovným tahem směrem od injekční stříkačky (viz obrázek 2). **Při odstraňování krytu jej neohýbejte ani jím neotáčejte, abyste nepoškodil(a) injekční jehlu.**

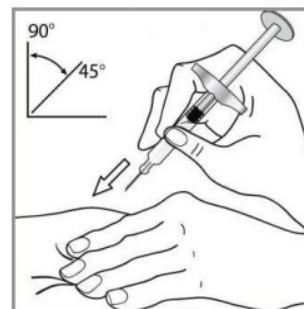
Obrázek 2



Po sejmutí krytu jehly může být na konci jehly kapka tekutiny; to je normální. Nedotýkejte se jehly a dbejte, aby se jehla nedotkla žádného jiného povrchu. Nedotýkejte se pístu. Mohlo by to způsobit únik tekutiny.

3. Jakmile je očištěná oblast kůže již suchá, jednou rukou ji jemným stiskem nadzvedněte a pevně ji držte. Druhou rukou držte injekční stříkačku jako tužku.
4. Krátkým rychlým pohybem zatlačte celou jehlu do kůže pod úhlem mezi 45° až 90° (viz obrázek 3). Až získáte zkušenost, najdete si úhel, který bude pro Vás nejpohodlnější. Dávejte pozor, abyste netlačil(a) jehlu do kůže příliš pomalu nebo velkou silou.

Obrázek 3



5. Jakmile je celá jehla zasunuta do kůže, pusťte sevřenou kůži. Uvolněnou rukou stabilizujte injekční stříkačku přidržením její dolní části. Pak stlačte píst a pomalu, ustálenou rychlostí injikujte veškerý roztok (viz obrázek 4).

Obrázek 4

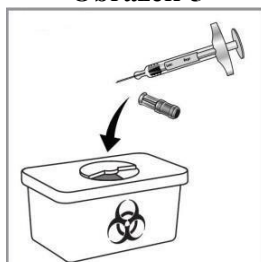


6. Když je injekční stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže. Postupujte opatrně a držte jehlu stále pod stejným úhlem jako při vpichu. V místě vpichu může dojít ke slabému krvácení. Na místo vpichu můžete přitlačit asi na 10 vteřin vatový tampon nebo gázu. Netřete místo vpichu. Podle potřeby je možné místo vpichu překrýt náplastí.

Krok 4: Likvidace zbylého odpadu

Předplněná injekční stříkačka slouží pouze k jednomu použití. Injekční stříkačka a jehla nesmí být NIKDY znovu použity. NIKDY znovu nezakrývejte jehlu krytem. Jehlu a injekční stříkačku zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka (viz obrázek 5).

Obrázek 5



Pokud máte další otázky nebo potřebujete více informací, promluvte si se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Fubelv 50 mg injekční roztok v předplněném peru etanercept

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám dá také kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní údaje, kterých si musíte být vědom(a) před zahájením a v průběhu léčení přípravkem Fubelv.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán Vám nebo dítěti ve Vaší péči. Nedávejte jej žádné další osobě.
- Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy nebo dítě, o které pečujete.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Fubelv a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fubelv používat
3. Jak se přípravek Fubelv používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Fubelv uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Fubelv a k čemu se používá

Přípravek Fubelv obsahuje léčivou látku etanercept.

Přípravek Fubelv je léčivo, které se vyrábí ze dvou lidských bílkovin. Blokuje aktivitu jiné bílkoviny v těle, která způsobuje zánět. Tento přípravek snižuje zánět spojený s určitými onemocněními.

U dospělých osob (18 let a více) se může přípravek Fubelv používat k léčení:

- středně těžké až těžké **revmatoidní artritidy** (dlouhodobé autoimunitní onemocnění postihující především klouby);
- **psoriatické artritidy** (druh zánětu kloubů, který může postihnout jakýkoli kloub v těle);
- těžké **axiální spondylartritidy** (druh chronického zánětu kloubů postihujícího páteř a/nebo křížokyčelní klouby) včetně ankylozující spondylitidy (druh zánětu kloubů postihujícího páteř);
- středně těžké až těžké **lupénky** (psoriázy) (vyvýšená, zarudlá, šupinatá ložiska na kůži).

V každém případě se přípravek Fubelv obvykle používá, pokud u Vás jiné široce používané léčby nebyly dostatečně účinné nebo pro Vás nejsou vhodné.

U **revmatoidní artritidy** se tento přípravek obvykle používá v kombinaci s methotrexátem, i když se může použít také samotný, jestliže léčba methotrexátem pro Vás není vhodná. Přípravek Fubelv použitý samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem může zpomalit poškození kloubů, způsobené

revmatoidní artritidou, a zlepšit Vaši schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů s **psoriatickou artritidou** postihující více kloubů může tento přípravek zlepšit schopnost provádět běžné denní činnosti.

U pacientů se **symetrickým bolestivým postižením nebo otokem více kloubů** (např. ruce, zápěstí a chodidla) může tento přípravek zpomalit strukturální poškození těchto kloubů způsobená onemocněním.

Přípravek Fubelv je také určen k léčbě následujících onemocnění u dětí a dospívajících.

- U následujících typů juvenilní idiopatické artritidy, pokud léčba methotrexátem nebyla dostatečně účinná nebo pro ně nebyla vhodná:
 - Polyartritida (s pozitivním či negativním revmatoidním faktorem) a rozšířená oligoartritida u pacientů ve věku od 2 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
 - Psoriatická artritida u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg
- U artritidy spojené s entezitidou u pacientů ve věku od 12 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebyly jiné široce používané léčby dostatečně účinné nebo pro ně tyto léčby nejsou vhodné.
- Těžká psoriáza u pacientů ve věku od 6 let a s hmotností minimálně 62,5 kg, u nichž nebyla dostatečně účinná fototerapie ani jiná celková léčba (nebo je nebyli schopni podstoupit).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Fubelv používat

Nepoužívejte přípravek Fubelv

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, **alergičtí na etanercept** nebo na kteroukoli další **složku přípravku Fubelv** (uvedenou v bodě 6). Jestliže pocítíte Vy nebo dítě příznaky alergické reakce, jako svírání na prsou, sípání, závrť nebo vyrážku, nepokračujte v podávání přípravku Fubelv a ihned vyhledejte lékaře.
- jestliže Vám nebo dítěti hrozí rozvoj **závažné infekce krve** zvané sepse (otrava krve). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.
- jestliže Vy nebo dítě máte **infekci jakéhokoli druhu**. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Fubelv se poraďte se svým lékařem.

- **Alergické reakce:** Jestliže se u Vás nebo dítěte objeví alergická reakce, jako je tíha na hrudi, sípání, závrť nebo vyrážka, přestaňte používat tento přípravek a kontaktujte ihned lékaře.
- **Infekce/operace:** Jestliže se u Vás nebo dítěte rozvíjí nová infekce nebo jste před velkou operací, lékař může chtít sledovat léčbu tímto přípravkem.
- **Infekce/cukrovka:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli opakující se infekce nebo máte cukrovku nebo jiná onemocnění, při nichž se zvyšuje riziko infekce.
- **Infekce/sledování:** Informujte svého lékaře o každé cestě mimo Evropu, kterou jste absolvoval(a) v poslední době. Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte rozvinou příznaky infekce, jako je horečka, zimnice nebo kašel, neprodleně informujte svého lékaře. Lékař může rozhodnout, že Vás nebo dítě bude nadále sledovat na přítomnost infekcí i poté, co přestanete používat přípravek Fubelv.
- **Tuberkulóza:** U pacientů léčených přípravkem Fubelv byly hlášeny případy tuberkulózy. Lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy předtím, než zahájí léčení tímto přípravkem. To může zahrnovat podrobnou lékařskou anamnézu, rentgen hrudníku a tuberkulinový test.

Výsledky těchto vyšetření musí být zaznamenány do karty pacienta. Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud jste Vy nebo dítě měli tuberkulózu, nebo pokud jste byli v kontaktu s někým, kdo ji měl. Pokud se vyskytnou příznaky tuberkulózy (jako přetrvávající kašel, snížení tělesné hmotnosti, netečnost, mírná horečka), nebo jiná infekce v průběhu léčení nebo po jeho ukončení, informujte neprodleně svého lékaře.

- **Hepatitida B:** Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě máte nebo jste měli v minulosti hepatitidu B. Lékař má provést vyšetření na přítomnost infekční hepatitidy B předtím, než se Vy nebo dítě začnete léčit tímto přípravkem. Léčba přípravkem Fubelv může vést k reaktivaci hepatitidy B u pacientů, kteří byli v minulosti nakaženi virem hepatitidy B. Pokud k tomu dojde, musíte přestat tento přípravek používat.
- **Hepatitida C:** Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo dítě hepatitidu C. Lékař může chtít sledovat léčení tímto přípravkem, pokud se infekce zhorší.
- **Onemocnění krve:** Jestliže se u Vás nebo u dítěte objeví jakékoli známky nebo příznaky jako jsou přetrvávající horečka, bolest v krku, podlitiny, krvácení nebo bledost, vyhledejte neodkladně lékaře. Takové příznaky mohou svědčit o možném život ohrožujícím onemocnění krve, které si může vyžádat přerušování podávání přípravku Fubelv.
- **Poruchy nervového systému a poruchy oka:** Informujte svého lékaře, jestliže máte Vy nebo dítě roztroušenou sklerózu, optickou neuritidu (zánět zrakových nervů) nebo transversální myelitidu (typ zánětu míchy). Lékař určí, zda je tento přípravek vhodnou léčbou.
- **Městnavé srdeční selhání:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo dítě měli v minulosti městnavé srdeční selhání (Vaše srdce nepumpuje krev tak dobře, jak by mělo), neboť za těchto okolností je třeba opatrnosti při podávání tohoto přípravku.
- **Zhoubná nádorová onemocnění:** Než budete používat tento přípravek, informujte svého lékaře, pokud máte nebo Vám byl někdy diagnostikován lymfom (typ zhoubného onemocnění krve) či jiný typ zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U pacientů s těžkou revmatoidní artritidou, kteří trpí tímto onemocněním delší dobu, je riziko vzniku lymfomu vyšší než průměrné. Děti a dospělí, kteří tento přípravek používají, mají zvýšené riziko vzniku lymfomu nebo jiného typu zhoubného nádorového onemocnění / rakoviny. U některých dětí a dospívajících pacientů, kterým byl podáván etanercept nebo jiné léčivé přípravky působící stejně jako etanercept, se rozvinula zhoubná nádorová onemocnění / rakovina včetně neobvyklých typů, což někdy vedlo k úmrtí. Někteří pacienti používající přípravek Fubelv onemocněli rakovinou kůže. Informujte lékaře, pokud u Vás nebo u dítěte dojde k rozvoji jakékoli změny vzhledu kůže nebo výrůstků na kůži.
- **Plané neštovice:** Informujte svého lékaře, jestliže jste Vy nebo Vaše dítě byli v kontaktu s planými neštovicemi v průběhu podávání tohoto přípravku. Lékař stanoví, zda je vhodné preventivní opatření proti planým neštovicím.
- **Zneužívání alkoholu:** Nepoužívejte tento přípravek k léčbě hepatitidy spojené se zneužíváním alkoholu. Informujte svého lékaře, pokud Vy nebo dítě ve Vaší péči máte zneužívání alkoholu v anamnéze.
- **Wegenerova granulomatóza:** Tento přípravek se nedoporučuje k léčbě Wegenerovy granulomatózy (vzácného zánětlivého onemocnění). Poradte se se svým lékařem, máte-li Vy nebo dítě ve Vaší péči Wegenerovu granulomatózu.
- **Antidiabetické přípravky:** Informujte svého lékaře, trpíte-li Vy nebo dítě cukrovkou či užíváte-li léky k léčbě cukrovky. Váš lékař stanoví, zda je u Vás či dítěte nutné během léčby tímto přípravkem snížit dávku přípravku k léčbě cukrovky.

Děti a dospívající

- **Očkování:** Je-li to možné, má být dítě aktuálně naočkováno všemi vakcínami před použitím přípravku Fubelv. Některá očkování se nemají provádět v době podávání tohoto přípravku, např. očkování perorální vakcínou proti poliomyelitidě, tj. proti dětské obrně. Poradte se s lékařem před případným očkováním Vás či dítěte.

Přípravek Fubelv se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg. Přípravek Fubelv se nesmí podávat dětem mladším 2 let s polyartritidou nebo s rozšířenou oligoartritidou nebo dětem mladším 12 let s artritidou spojenou s entezitidou či psoriatickou artritidou nebo dětem mladším 6 let s psoriázou.

Další léčivé přípravky a přípravek Fubelv

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat (včetně sulfasalazinu), a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Vy nebo Vaše dítě **nemáte** používat přípravek Fubelv s léky, které obsahují léčivou látku anakinru nebo abatacept.

Těhotenství a kojení

Přípravek Fubelv se smí v průběhu těhotenství používat, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Pokud Vám byl podáván během těhotenství přípravek Fubelv, může u Vašeho dítěte existovat vyšší riziko infekce. Kromě toho jedna studie prokázala, že pokud byl matkám v těhotenství podáván etanercept, vyskytlo se více vrozených vad v porovnání s matkami, kterým nebyl podáván tento přípravek ani jiné podobné léky (antagonisté TNF), avšak nebyl hlášen žádný zvláštní konkrétní druh vrozených vad. V jiné studii nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka dostávala během těhotenství etanercept. Lékař Vám pomůže rozhodnout, zda přínosy léčby převažují nad možnými riziky pro dítě.

Pokud chcete během léčby přípravkem Fubelv kojit, promluvte si se svým lékařem. Je důležité, abyste dětského lékaře a další zdravotnické pracovníky informovala o používání přípravku Fubelv v těhotenství a v období kojení ještě před tím, než Vaše dítě dostane jakoukoli vakcínu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Fubelv ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Fubelv obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Fubelv používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže budete mít pocit, že účinek přípravku Fubelv je příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Použití u dospělých

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida a axiální spondylartritidy včetně ankylozující spondylitidy
Obvyklá dávka je 25 mg podaná 2× týdně nebo 50 mg jednou týdně ve formě injekce pod kůži.

Lékař však může stanovit odlišnou frekvenci podávání přípravku Fubelv.

Ložisková lupénka

Obvyklá dávka je 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Alternativně se může podávat 50 mg dvakrát týdně až po dobu 12 týdnů a potom pokračovat dávkami 25 mg dvakrát týdně nebo 50 mg jednou týdně.

Podle Vaší odpovědi na léčbu lékař rozhodne, jak dlouho máte přípravek Fubelv používat a zda je třeba léčení opakovat. Pokud se neprojeví účinek přípravku Fubelv na Vaše onemocnění po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

Použití u dětí a dospívajících

Dávka a frekvence dávkování pro dítě nebo dospívajícího bude záviset na tělesné hmotnosti a onemocnění.

Lékař určí správnou dávku pro dítě a předepíše požadovanou sílu etanerceptu.

Přípravek Fubelv se nesmí používat u dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 62,5 kg.

Jsou k dispozici jiné přípravky s etanerceptem, které mají lékovou formu vhodnou pro děti.

U pacientů s polyartritidou či rozšířenou oligoartritidou ve věku od 2 let nebo u pacientů s artritidou spojenou s entezitidou nebo u pacientů s psoriatickou artritidou ve věku od 12 let je obvyklá dávka 0,4 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 25 mg) dvakrát týdně nebo 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně.

U pacientů s lupénkou ve věku od 6 let je obvyklá dávka 0,8 mg etanerceptu na kg tělesné hmotnosti (až do maximální dávky 50 mg) jednou týdně. Pokud se neprojeví účinek přípravku Fubelv na onemocnění dítěte po 12 týdnech léčby, může lékař ukončit podávání tohoto přípravku.

Způsob a cesta podání

Přípravek Fubelv se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobný návod k přípravě a injekci přípravku Fubelv je k dispozici v bodu 7, „Návod k použití“.

Roztok nemíchejte s jinými léčivými přípravky.

Pro zapamatování je vhodné si zapsat do kalendáře, ve které dny v týdnu má být přípravek Fubelv podán.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Fubelv, než jste měl(a)

Jestliže jste použil(a) větší dávku přípravku Fubelv, než byste měl(a) (buď injekcí příliš velké dávky, najednou nebo příliš častým podáním), **informujte neprodleně lékaře nebo lékárníka.** mějte u sebe krabičku od léku, a to i tehdy, je-li prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Fubelv

Jestliže jste zapomněl(a) podat dávku, aplikujte ji ihned, jakmile si vzpomenete, ledaže by následující pravidelná dávka měla být podána následující den. V tom případě zapomenutou dávku vynechejte. Potom pokračujte v injekcích přípravku v obvyklé dny. Pokud si nevzpomenete až do dne, kdy má být

podána následující injekce, nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejný den), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Fubelv

Po přerušení léčby se mohou vrátit příznaky onemocnění.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Alergické reakce

Jestliže se vyskytne některý z následujících stavů, nepoužívejte dále přípravek Fubelv. **Informujte neprodleně svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.**

- Potíže s polykáním nebo dýcháním
- Otok obličeje, hrdla, rukou nebo nohou
- Nervozita nebo úzkost, bušení srdce, náhlé zrudnutí kůže a/nebo pocit horka
- Těžká vyrážka, svědění, nebo kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí).

Závažné alergické reakce jsou vzácné. Avšak kterýkoli z příznaků uvedených výše může znamenat alergickou reakci na tento přípravek. Proto máte neprodleně vyhledat lékařskou pomoc.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže pozorujete některý z následujících stavů, můžete Vy nebo dítě potřebovat urgentní lékařskou pomoc.

- Známky **závažné infekce**, jako jsou vysoká horečka, která může být spojená s kašlem, dušností, zimnicí, slabostí, nebo vznikem horkých červených citlivých bolestivých oblastí na kůži nebo kloubech;
- Známky **krvních onemocnění**, jako jsou krvácení, podlitiny nebo bledost;
- Známky **nervových poruch**, jako jsou necitlivost nebo mravenčení, změny vidění, bolest očí, nebo nástup slabosti v horní nebo dolní končetině;
- Známky **srdečního selhání** nebo **zhoršení srdečního selhání**, jako jsou únava nebo dušnost při aktivitě, otok kotníků, pocit plnosti v krku nebo v břiše, noční dušnost nebo kašel, zmodrání nehtů nebo rtů;
- Známky **zhoubného nádorového onemocnění**: zhoubné nádorové onemocnění může postihnout všechny kteroukoli část těla včetně kůže a krve a onemocnění se může projevat v závislosti na typu a místě zhoubného nádorového onemocnění. Tyto známky onemocnění mohou zahrnovat snížení tělesné hmotnosti, horečku, otoky (bolestivé či nebolestivé), přetrvávající kašel, přítomnost bulek (hrbolků) nebo výrůstků na kůži;
- Známky **autoimunitní reakce** (vytvořené protilátky mohou poškodit normální tkáň v těle), jako jsou bolest, svědění, slabost a poruchy dýchání, myšlení, vnímání nebo zraku;
- Známky lupusu nebo syndromu podobnému lupusu, jako jsou změny tělesné hmotnosti, přetrvávající vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo svalů, únava;

- Známky **zánětu krevních cév**, jako jsou bolest, horečka, zarudnutí nebo horkost kůže, svědění.

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné nebo méně časté, ale představují závažné stavy (některé z nich mohou vzácně skončit i úmrtím). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených projevů, neprodleně informujte svého lékaře nebo navštivte nejbližší zdravotnické zařízení.

Znamé nežádoucí účinky etanerceptu zahrnují níže uvedené ve skupinách s klesající četností:

- **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
infekce (včetně nachlazení, zánětu vedlejších nosních dutin, zánětu průdušek, infekce močových cest, zánětu kůže); reakce v místě injekce (včetně krvácení, podlitin, zčervenání, svědění, bolesti a otoku) (nedostavují se tak často po prvním měsíci léčení, u některých pacientů se rozvinula reakce v nedávno použitém místě injekce); a bolest hlavy.
- **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
alergické reakce; horečka; svědění; protilátky proti normální tkáni (tvorba autoprotiláték).
- **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
závažné infekce (včetně zápalu plic, hlubokých infekcí kůže, infekcí kloubů, infekcí krve a infekce na různých místech); zhoršení městnavého srdečního selhání; nízký počet červených krvinek, nízký počet bílých krvinek, nízký počet neutrofilů (typ bílých krvinek); nízký počet krevních destiček; rakovina kůže (s výjimkou melanomu); lokalizované otoky kůže (angioedém); kopřivka (vyvýšené červené nebo bledé skvrny na kůži, které často svědí); oční zánět; lupénka (nová nebo zhoršující se); zánět krevních cév postihující více orgánů; zvýšené hodnoty jaterních testů v krvi (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu zvýšených hodnot jaterních testů v krvi udává jako „častá“), křeče a bolesti břicha, průjem, snížení tělesné hmotnosti nebo krev ve stolici (známky střevních potíží).
- **Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
závažné alergické reakce (včetně závažných lokalizovaných otoků kůže a sípání); lymfom (typ nádorového onemocnění krve); leukemie (nádorové onemocnění postihující krev a kostní dřeň); melanom (typ rakoviny kůže); kombinace nízkého počtu krevních destiček, červených a bílých krvinek; poruchy nervového systému (se závažnou svalovou slabostí a známkami a příznaky podobnými roztroušené skleróze nebo zánětu očních nervů nebo míchy); tuberkulóza; nový nástup městnavého srdečního selhání; záchvaty; lupus erythematosus, nebo onemocnění, které jej klinicky připomíná (příznaky mohou zahrnovat přetrvávající vyrážku, horečku, bolest kloubů a únavu); kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a k olupování kůže; lichenoidní reakce (svědivá červenofialová kožní vyrážka a/nebo bílošedé vláknité kresby na sliznicích), zánětlivé onemocnění jater vyvolané vlastním imunitním systémem (autoimunitní hepatitida; u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako „méně častá“); porucha imunity, která může postihnout plíce, kůži a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zánět nebo zjizvení plic (u pacientů léčených současně methotrexátem se frekvence výskytu udává jako „méně častá“); poškození drobných filtrů v ledvinách, které vede ke špatné funkci ledvin (glomerulonefritida).
- **Velmi vzácné** (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
porucha tvorby zásadních krevních buněk v kostní dřeni.
- **Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit):
Merkelův buněčný karcinom (typ rakoviny kůže); Kaposiho sarkom (vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži); nadměrná aktivace bílých krvinek spojená se zánětem (syndrom aktivace makrofágů); recidiva (opakování) hepatitidy B (infekce

jater); zhoršení onemocnění dermatomyositida (zánět svalů a svalová slabost spojená s kožní vyrážkou).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky a jejich četnost pozorované u dětí a dospívajících jsou podobné těm, které jsou uvedeny výše.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Fubelv uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněném peru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

Po vyjmutí předplněného pera z chladničky **počkejte přibližně 30 minut, až dosáhne roztok přípravku Fubelv v předplněném peru pokojové teploty**. Neohřívejte žádným jiným způsobem. Ihned použijte.

Přípravek Fubelv lze uchovávat mimo chladničku při teplotě maximálně 25 °C po jedno období v délce až čtyř týdnů; po uplynutí této doby nesmí být znovu uchováván v chladu (v chladničce). Přípravek Fubelv musí být zlikvidován, pokud není použit do čtyř týdnů po vyjmutí z chladničky. Doporučuje se zaznamenat si datum, kdy byl přípravek Fubelv vyjmut z chladničky, a datum, po kterém musí být přípravek Fubelv zlikvidován (ne déle než 4 týdny po vyjmutí z chladničky).

Zkontrolujte roztok v peru. Má být čirý nebo opalizující, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průsvitné částice proteinu. Toto je normální vzhled přípravku Fubelv. Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsané částice. Pokud si nejste jistý(á) vzhledem roztoku, požádejte lékárníka o spolupráci.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Fubelv obsahuje

- Léčivou látkou je etanercept. Jedno předplněné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát natrium-citrátu, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,

glycin, sacharóza, chlorid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Fubelv vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Fubelv se dodává jako předplněné pero obsahující čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý injekční roztok.

Přípravek Fubelv je k dispozici v balení po 4 nebo 12 předplněných perech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Výrobce

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese:
<http://www.ema.europa.eu>.

7. Návod k použití

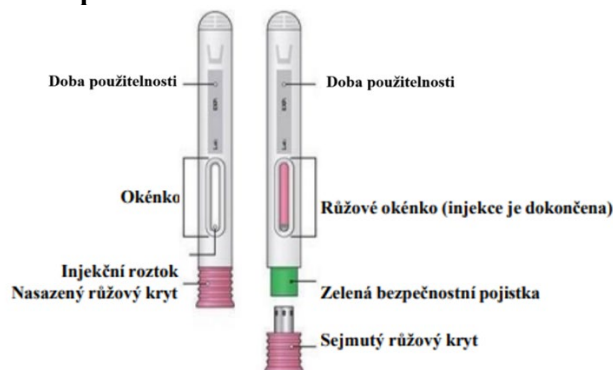
Než začnete přípravek Fubelv používat a pokaždé, když obdržíte nové předepsané balení léku, přečtěte si Návod k použití. Může obsahovat nové informace.

- Nepokoušejte se podat si injekci sám/sama, pokud Vám lékař nebo zdravotní sestra neukázali, jak se injekce podává.

Není součástí balení:

- Alkoholový tampon
- Vatový polštářek a náplast
- Odpadní nádoba na ostré předměty

Části předplněného injekčního pera

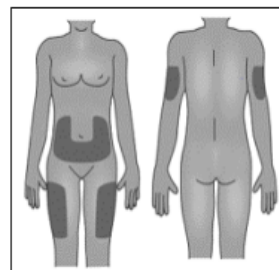


A. Příprava na injekci

Najděte si dobře osvětlené a čisté rovné místo a připravte si vše, co potřebujete.

1. Vyjměte z chladničky krabičku Fubelv obsahující předplněná pera a položte ji na rovnou pracovní plochu. Vyjměte jedno předplněné pero a položte ho na pracovní plochu. Netřepte předplněným perem. Krabičku se zbývajícími předplněnými pery vraťte zpět do chladničky. Nikdy nevracejte kryt na jehlu.
Přečtěte si bod 5 příbalové informace, jak přípravek Fubelv uchovávat. Máte-li jakékoli další otázky týkající se uchovávání přípravku, zeptejte se lékaře, zdravotní sestry, nebo lékárníka.
 - Nepoužívejte předplněné pero s uplynulým datem použitelnosti.
 - Nepoužívejte předplněné pero, které bylo upuštěno na tvrdý povrch (součástky uvnitř pera se mohly rozbít).
 - Nepoužívejte předplněné pero, pokud kryt jehly chybí nebo není bezpečně připevněný
2. Zkontrolujte roztok:
Prohlédněte si přípravek přes kontrolní okénko.
 - Přípravek má být čirý nebo opalizující, bezbarvý až žlutý a může obsahovat malé bílé nebo téměř průsvitné částice proteinu.
 - Nepoužívejte roztok, jestliže změnil barvu, je zakalený, nebo jestliže jsou v něm přítomny jiné než výše popsane částice.
3. Počkejte, dokud přípravek nedosáhne pokojové teploty:
Vyjměte jedno předplněné pero z krabičky, která je uchovávána v chladničce, a nechte jej před injekcí nejméně 30 minut při pokojové teplotě.
Je to důležité proto, aby bylo injekční podání léku snazší a příjemnější.
 - Nesnímejte kryt jehly, dokud nejste připraveni podat injekci.
 - K ohřátí přípravku Fubelv nepoužívejte žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.

4. Výběr místa pro injekci:
Předplněné pero je určeno k injekčnímu podkožnímu podání.
Podává se do stehna, břicha nebo zadní strany horní části paže (viz obrázek vpravo).
Pro každou injekci použijte jiné místo.



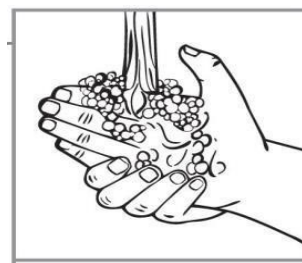
Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku.

- Injekci nevpichujte do míst, která jsou zarudlá, zatvrdlá, pohmožděná (modřiny) či citlivá
- Injekci nevpichujte do jizev ani strií.
- Jestliže máte lupénku, nesmíte podat injekci přímo do jakkoli vyvýšených, tlustých, zarudlých nebo šupinatých částí kůže.

B. Postup při podání injekce

Krok 1:

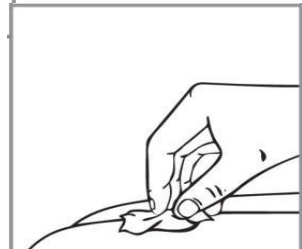
Umyjte si ruce mýdlem a vodou.



Krok 2:

Otřete místo vpichu na kůži alkoholovým tamponem.
Viz bod „4. Výběr místa pro injekci“, kde jsou pokyny, jak vybrat místo pro injekci.

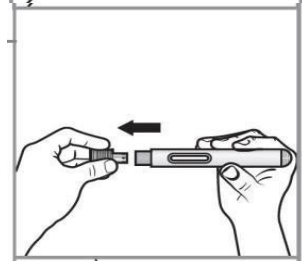
- Nedotýkejte se této oblasti před podáním injekce



Krok 3:

Sejměte kryt jehly rovným tahem a vhod'te jej do koše nebo nádoby na ostré předměty.

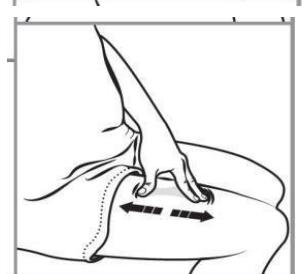
- Při odstraňování krytu jej neohýbejte ani jím neotáčejte, abyste nepoškodil(a) jehlu.
- Nikdy nevracejte kryt na jehlu,



Krok 4:

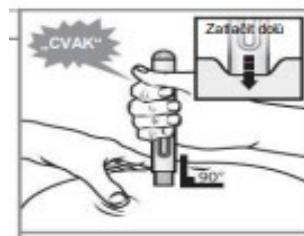
Lehce napněte kůži na vyčištěném místě pro injekci. Přiložte předplněné pero ke kůži v úhlu přibližně 90 stupňů.

- Kůži netiskněte.
- Napnutím kůže vytvoříte pevný povrch



Krok 5:

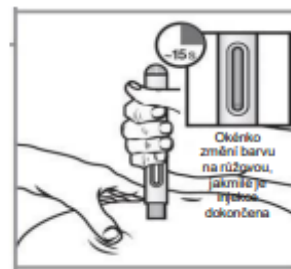
Pevně přitlačte předplněné pero směrem dolů do místa pro injekci. Jakmile se zahájí podávání injekce, pero vydá „cvaknutí“. I nadále držte předplněné pero pevně přitlačené k místu vpichu. Pero vydá druhé „cvaknutí“.



Krok 6:

Po druhém „cvaknutí“ pomalu počítejte do 15, abyste se ujistil(a), že je injekce dokončena.

- Neuvolňujte tlak proti kůži, dokud není injekce dokončena.
- Během injekce nepohybujte předplněným perem

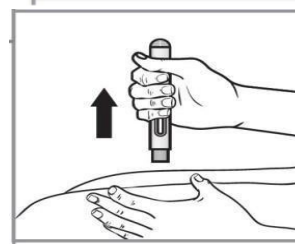


Krok 7:

Vytáhněte prázdné pero z kůže.

Pojistka jehly jehlu kompletně zakryje.

Zkontrolujte, že v okénku lze vidět růžové tělo pístu potvrzující, že byla podána celá dávka.



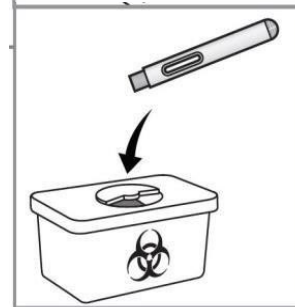
Likvidace:

Prázdné pero vhod'te do schválené nádoby na ostré předměty.

Správný postup při likvidaci plné nádoby na ostré předměty Vám sdělí zdravotnický pracovník.

Odpadní nádobu na ostré předměty si můžete zakoupit v místní lékárně.

- Nevyhazujte nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- Nerecyklujte ji.
- Nádobu vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí



C. Péče o místo aplikace

Pokud se v místě aplikace objeví krvácení, přitiskněte na něj gázový tampon.

- Netřete místo vpichu.

V případě potřeby přelepte místo vpichu náplastí.

Pokud máte další otázky nebo potřebujete více informací, promluvte si se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.