

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Fubelv 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fubelv 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

Etanercept je fuzijski protein kojeg čine Fc fragment i p75 receptor ljudskog čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u ekspresijskom sustavu stanica sisavaca iz jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do žuta i pH vrijednosti $6,3 \pm 0,2$. Osmolalnost otopine je 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Fubelv je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih u slučaju neadekvatnog odgovora na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti, uključivši metotreksat (osim ako je kontraindican).

Fubelv se može davati kao monoterapija u slučaju nepodnošljivosti metotreksata ili kada je nastavak liječenja metotreksatom neodgovarajući.

Fubelv je također indiciran u liječenju teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom.

Pokazalo se da Fubelv, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s metotreksatom, usporava progresiju oštećenja zglobova određenu rendgenskim snimanjem, a isto tako poboljšava i fizičku funkciju.

Juvenilni idiopatski artritis

Liječenje poliartritisa (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljenog oligoartritisa u djece i adolescenata od navršene 2 godine u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje psorijatičnog artritisa u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na metotreksat ili ga dokazano ne podnose.

Liječenje artritisa povezanog s entezitisom u adolescenata od navršenih 12 godina u kojih postoji neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili je dokazano ne podnose.

Psorijatični artritis

Liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u slučaju prethodnog neodgovarajućeg odgovora na terapiju antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Pokazalo se da etanercept dovodi do poboljšanja fizičke funkcije u bolesnika sa psorijatičnim artritisom te da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova određenu pomoću rendgena u bolesnika s poliartikularnom simetričnom podvrstom bolesti.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis

Liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom koje nisu pokazale adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Liječenje odraslih s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radioloških dokaza s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C- reaktivnog proteina (CRP) i/ili rezultati snimanja magnetskom rezonancijom (MR), a koji nisu imali odgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Plak psorijaza

Liječenje odraslih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu pokazali odgovor na drugu sistemsku terapiju, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičastu-A svjetlost (PUVA) ili je ta terapija kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska plak psorijaza

Liječenje kronične teške plak psorijaze u djece i adolescenata od navršene 6. godine kojima bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom, ili ih bolesnici ne podnose.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Fubelv treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnostici i liječenju reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog

spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, plak psorijaze ili plak psorijaze dječje dobi. Bolesnicima koji se liječe lijekom Fubelv treba dati karticu za bolesnika.

Fubelv je dostupan u jačinama od 25 i 50 mg.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza etanercepta je 25 mg primijenjeno dva puta na tjedan. Alternativno, dokazana je sigurnost primjene i djelotvornost 50 mg etanercepta primijenjenog jednom tjedno (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radioloških dokaza

Preporučena doza je 25 mg etanercepta primijenjeno dva puta na tjedan ili 50 mg etanercepta primijenjeno jednom tjedno.

Za sve gore navedene indikacije, dostupni podaci upućuju da se klinički odgovor najčešće postiže unutar 12 tjedana terapije. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti u bolesnika bez odgovora u ovom vremenskom razdoblju.

Plak psorijaza

Preporučena doza etanercepta je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno. Alternativno, može se primijeniti 50 mg dva puta tjedno do najviše 12 tjedana, nakon čega slijedi, ako je potrebno, liječenje dozom od 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Liječenje lijekom Fubelv se mora nastaviti dok se ne postigne remisija, najdulje do 24 tjedna.

Kontinuirana terapija dulja od 24 tjedna može biti prikladna u nekih odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Liječenje se mora prekinuti u onih bolesnika koji nisu pokazali nikakav odgovor nakon 12 tjedana. Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Fubelv, moraju se slijediti gore navedene smjernice trajanja liječenja. Primijenjena doza mora biti 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Doziranje i način primjene jednaki su kao i u odraslih osoba u dobi 18 – 64 godine.

Pedijatrijska populacija

Fubelv je dostupan samo kao napunjena štrcaljka od 25 mg, napunjena štrcaljka od 50 mg i napunjena brizgalica od 50 mg.

Prema tome, Fubelv nije moguće primijeniti pedijatrijskim bolesnicima kojima treba doza manja od pune doze od 25 mg ili 50 mg. Pedijatrijski bolesnici kojima je potrebna doza drugačija od pune doze od 25 mg ili 50 mg ne smiju primati Fubelv. Ako je potrebna drugačija doza, potrebno je primijeniti druge lijekove koji sadrže etanercept koji nude takvu mogućnost.

Doza etanercepta temelji se na tjelesnoj težini pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici tjelesne težine manje od 62,5 kg trebaju primiti točnu dozu u mg/kg pripremljenu pomoću praška i otapala za otopinu za injekciju ili praška za otopinu za injekciju (za doziranje kod određene indikacije vidjeti u nastavku). Bolesnicima tjelesne težine od 62,5 kg ili veće može se dati fiksna doza iz napunjene štrcaljke ili napunjene brizgalice.

Sigurnost i djelotvornost etanercepta u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih

podataka.

Juvenilni idiopatski artritis

Preporučena doza je 0,4 mg/kg (do najviše 25 mg po dozi) primijenjena dva puta tjedno u obliku supkutane injekcije s razmakom između doza od 3 do 4 dana ili doza od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) primijenjena jednom tjedno. Mora se razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 4 mjeseca.

Za liječenje djece s juvenilnim idiopatskim artritisom tjelesne težine ispod 25 kg bile bi prikladnije bočice etanercepta jačine 10 mg.

Nisu provedena službena klinička ispitivanja u djece u dobi od 2 do 3 godine. Međutim, ograničeni podaci o sigurnosti primjene lijeka dobiveni iz registra bolesnika sugeriraju da je sigurnosni profil u djece između 2 i 3 godine starosti sličan onome koji je zabilježen u odraslih i djece u dobi od 4 godine ili više, kada se svaki tjedan dozira supkutano 0,8 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

U djece mlađe od 2 godine općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa.

Pedijatrijska plak psorijaza (u dobi od 6 godina ili više)

Preporučena doza je 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno u trajanju do 24 tjedna. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na terapiju nakon 12 tjedana.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Fubelv, moraju se slijediti gore navedene smjernice o trajanju liječenja. Doza mora biti 0,8 mg/kg (do maksimalno 50 mg po dozi) jednom tjedno.

U djece mlađe od 6 godina općenito nije primjerena primjena etanercepta u indikaciji plak psorijaze.

Način primjene

Fubelv je namijenjen za supkutanu primjenu (vidjeti dio 6.6).

Iscrpne upute za primjenu dane su u uputi o lijeku, u dijelu 7, „Upute za uporabu”. Detaljne upute vezano uz nenamjerno doziranje ili promjene u rasporedu doziranja uključujući propuštene doze, nalaze se u dijelu 3 upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sepsa ili rizik od sepse.

Liječenje lijekom Fubelv se ne smije započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključivši kronične i lokalizirane infekcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Bolesnike treba ocijeniti s obzirom na moguće infekcije prije, za vrijeme i nakon liječenja lijekom Fubelv, vodeći računa o tome da srednja vrijednost poluvremena eliminacije etanercepta iznosi otprilike 70 sati (raspon od 7 do 300 sati).

Kod primjene etanercepta prijavljeni su slučajevi teških infekcija, sepse, tuberkuloze i oportunističkih infekcija, uključujući i invazivne gljivične infekcije, listeriozu i legionelozu (vidjeti dio 4.8). Te infekcije uzrokovane su bakterijama, mikobakterijama, gljivicama, virusima i parazitima (uključujući protozoe). U nekim slučajevima određene gljivične i druge oportunističke infekcije nisu prepoznate, što je rezultiralo kašnjenjem odgovarajućeg liječenja, a katkad i smrću. Pri ocjeni podložnosti bolesnika infekcijama treba razmotriti rizik za razvoj oportunističke infekcije (npr. izlaganje endemskim mikoza).

Bolesnike u kojih se razviju nove infekcije za vrijeme liječenja lijekom Fubelv mora se pažljivo nadgledati. U slučaju razvoja ozbiljne infekcije primjena lijeka Fubelv mora se obustaviti. Nisu procijenjene djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta u bolesnika s kroničnom infekcijom. Liječnik mora pristupiti s oprezom liječenju lijekom Fubelv bolesnika s anamnezom recidivirajućih ili kroničnih infekcija ili s postojećim stanjem koje ih može činiti sklonijima infekciji, kao što je uznapredovala ili loše kontrolirana šećerna bolest.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih etanerceptom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze, uključujući milijarnu tuberkulozu i tuberkulozu na ekstrapulmonalnim lokacijama.

Prije početka terapije lijekom Fubelv svi bolesnici moraju proći pregled s obzirom na aktivnu i inaktivnu („latentnu”) tuberkulozu. Ovaj pregled mora uključivati detaljnu anamnezu s osobnom anamnezom tuberkuloze ili mogućeg prethodnog kontakta s tuberkulozom te prethodnu i/ili tekuću imunosupresivnu terapiju. U svih je bolesnika potrebno provesti odgovarajuće testove probira, tj. tuberkulinski kožni test i rendgen toraksa (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se zabilježiti provođenje navedenih testova u karticu za bolesnika. Liječnike koji propisuju lijek treba upozoriti na rizik lažno negativnih rezultata tuberkulinskog kožnog testa, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Ako je postavljena dijagnoza aktivne tuberkuloze, nije dozvoljeno započeti terapiju lijekom Fubelv. Ako je postavljena dijagnoza inaktivne („latentne”) tuberkuloze, mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloticima prije početka primjene lijeka Fubelv, u skladu s lokalnim preporukama. U navedenoj situaciji nužno je vrlo pomno razmotriti omjer koristi i rizika terapije lijekom Fubelv.

Svim bolesnicima treba savjetovati da potraže liječnički savjet u slučaju pojave znakova/simptoma koji upućuju na tuberkulozu (npr. stalni kašalj, mršavljenje / gubitak tjelesne težine, subfebrilnost) za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Fubelv.

Reaktivacija hepatitisa B

Prijavljena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV) i primali antagoniste TNF-a, uključujući etanercept. To uključuje izvještaje reaktivacije hepatitisa B u bolesnika koji su bili anti-HBc pozitivni, ali HBsAg negativni. Bolesnike treba testirati na HBV infekciju prije započinjanja terapije lijekom Fubelv. Za bolesnike koji su pozitivni na HBV infekciju preporučuje se konzultacija s liječnikom s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nužan je oprez u slučaju primjene lijeka Fubelv bolesnicima koji su prethodno bili zaraženi HBV-om. Takve

bolesnike je potrebno kontrolirati s obzirom na znakove i simptome aktivne HBV infekcije tijekom terapije i nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Odgovarajući podaci o liječenju bolesnika zaraženih HBV-om kombinacijom antivirusne terapije i antagonista TNF-a nisu dostupni. U bolesnika koji razviju HBV infekciju, terapiju lijekom Fubelv treba prekinuti i započeti učinkovitu antivirusnu terapiju s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

Pogoršanje hepatitisa C

Prijavljeni su slučajevi pogoršanja hepatitisa C u bolesnika koji su primali etanercept. Fubelv se mora koristiti s oprezom u bolesnika s hepatitisom C u anamnezi.

Istodobno liječenje anakinrom

Istodobna primjena etanercepta i anakinre povezana je s povećanim rizikom od ozbiljnih infekcija i neutropenije u usporedbi s monoterapijom etanerceptom. Nije dokazano da ova kombinacija povećava kliničku korist. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena lijeka Fubelv i anakinre (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom incidencijom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Alergijske reakcije

Često su prijavljene alergijske reakcije povezane s primjenom etanercepta. Alergijske reakcije uključivale su angioedem i urtikariju; zabilježene su i ozbiljne reakcije. U slučaju pojave bilo kakve ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije, mora se odmah obustaviti liječenje lijekom Fubelv i započeti odgovarajuća terapija.

Imunosupresija

Budući da je TNF medijator upale te mijenja stanični imunosni odgovor, za sve TNF-antagoniste, uključivši etanercept, postoji mogućnost utjecaja na obrambene reakcije bolesnika protiv infekcija i zloćudnih bolesti. U ispitivanju koje je provedeno u 49 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom nije bilo dokaza o smanjenju preosjetljivosti odgođenog tipa, smanjenju razine imunoglobulina ni promjeni ukupnog broja populacije izvršnih stanica.

Dva bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom razvila su infekciju virusom varičele te znakove i simptome aseptičkog meningitisa koji su se povukli bez trajnih posljedica. Bolesnici koji su izloženi značajnom riziku infekcije virusom varičele trebaju privremeno prekinuti liječenje lijekom Fubelv, te se mora razmotriti profilaktičko liječenje varičela-zoster imunoglobulinom.

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta u bolesnika s imunosupresijom nisu ispitane.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Solidni tumori i hematopoetske zloćudne bolesti (izuzimajući rak kože)

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi raznih zloćudnih bolesti (uključujući karcinome dojke i pluća te limfome) (vidjeti dio 4.8).

U kontroliranom dijelu kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a uočeno je više slučajeva limfoma među

bolesnicima koji su primali antagoniste TNF-a u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika. Međutim, pojava je bila rijetka, a period praćenja bolesnika liječenih placebom bio je kraći nego u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Postoji povećani osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemija u bolesnika s dugotrajnom, visoko aktivnom upalnom bolesti, što otežava procjenu rizika.

Prema postojećem znanju ne može se isključiti mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija ili drugih hematopoetskih zloćudnih bolesti ili solidnih tumora u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Treba biti oprezan kada se razmatra liječenje antagonistima TNF-a u bolesnika koji u anamnezi imaju zloćudne bolesti, kao i kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept (početak liječenja $\leq$ 18 godina starosti), prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti, od kojih su neki imali smrtni ishod. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi bile su različite vrste zloćudnih bolesti, uključujući rijetke zloćudne bolesti tipično povezane sa imunosupresijom. U djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Rak kože

Melanom i nemelanomski rak kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) prijavljeni su u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući etanercept. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih etanerceptom vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi pojave karcinoma Merkelovih stanica. U svih bolesnika, a pogotovo u onih koji su pod povećanim rizikom od raka kože, preporučuju se periodički pregledi kože.

Kombiniranjem rezultata kontroliranih kliničkih ispitivanja primijećeno je više slučajeva NMSC-a u bolesnika koji su dobivali etanercept u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini, posebno u bolesnika sa psorijazom.

Cijepljenja

Živa cjepiva ne smiju se davati istodobno s lijekom Fubelv. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije putem živih cjepiva u bolesnika koji primaju etanercept. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika sa psorijatičnim artritisom, 184 bolesnika je također primilo polivalentno pneumokokno polisaharidno cjepivo u 4. tjednu. U ovom ispitivanju je većina bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept mogla postići učinkoviti imunogeni odgovor B-stanica na pneumokokno polisaharidno cjepivo, iako su vrijednosti titra u agregatu bile umjereno niže, dok je nekoliko bolesnika imalo dvostruki porast titra u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali etanercept. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Stvaranje autoprotutijela

Liječenje lijekom Fubelv može uzrokovati stvaranje autoimunih protutijela (vidjeti dio 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih etanerceptom prijavljeni su rijetki slučajevi pancitopenije i vrlo rijetki slučajevi aplastične anemije, ponekad sa smrtnim ishodom. Pri liječenju lijekom Fubelv potreban je oprez u bolesnika u kojih u anamnezi postoji pojava krvnih diskrazija. Sve bolesnike i roditelje/njegovatelje treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ako u tijeku liječenja lijekom Fubelv bolesnik razvije bilo kakve znakove i simptome koji upućuju na krvne diskrazije ili infekcije (npr. perzistirajuća

povišena temperatura, upala grla, stvaranje modrica, krvarenje i bljedilo). Takve je bolesnike potrebno hitno pregledati, uključivši kompletnu krvnu sliku. U slučaju da se potvrdi krvna diskrazija, primjena lijeka Fubelv mora se prekinuti.

Neurološki poremećaji

U bolesnika liječenih etanerceptom bilo je rijetkih prijava demijelinizacijskih poremećaja SŽS (vidjeti dio 4.8). Osim toga, rijetko je bilo prijava perifernih demijelinizirajućih polineuropatija (uključujući Guillan-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju). Premda nisu provedena klinička ispitivanja etanercepta u terapiji bolesnika s multiplom sklerozom, klinička ispitivanja drugih antagonista TNF-a u bolesnika s multiplom sklerozom pokazala su porast aktivnosti bolesti. Prije propisivanja lijeka Fubelv u osoba koje već neko vrijeme boluju, ili su nedavno oboljele, ili u kojih postoji povećana opasnost od razvoja demijelinizirajuće bolesti, preporučuje se pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi, uključujući neurološku procjenu.

Kombinirana terapija

U kontroliranom kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom u trajanju od dvije godine nisu nađeni neočekivani učinci kombinacije etanercepta i metotreksata s obzirom na sigurnost primjene te je sigurnosni profil etanercepta kad se daje u kombinaciji s metotreksatom bio sličan onima koji su opisani u ispitivanjima samo s etanerceptom, odnosno samo metotreksatom. Dugoročna ispitivanja za procjenu sigurnosti primjene ove kombinacije su u tijeku. Nije provjerena dugoročna sigurnost primjene etanercepta u kombinaciji s drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

Primjena etanercepta u kombinaciji s drugom sistemskom terapijom ili fototerapijom za liječenje psorijaze nije ispitana.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Temeljem farmakokinetičkih podataka (vidjeti dio 5.2) u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre nije potrebna prilagodba doza. Podaci o kliničkim iskustvima u tih bolesnika su ograničeni.

Kongestivno zatajenje srca (kongestivno srčano zatajenje)

Liječnici moraju biti oprezni prilikom propisivanja lijeka Fubelv bolesnicima koji boluju od kongestivnog zatajenja srca. U bolesnika koji su primali etanercept nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena su pogoršanja bolesti kongestivnog zatajenja srca, sa i bez ustanovljivih pospješujućih čimbenika. Također su rijetko (< 0,1%) prijavljeni slučajevi novog nastupa kongestivnog zatajenja srca, uključujući kongestivno zatajenje srca u bolesnika s poznatom postojećom kardiovaskularnom bolešću. Neki od ovih bolesnika bili su mlađi od 50 godina. Dva velika klinička ispitivanja primjene etanercepta u liječenju kongestivnog zatajenja srca prekinuta su ranije uslijed nedostatne djelotvornosti. Iako ne uvjerljivo, podaci iz jednog od ovih ispitivanja upućivali su na moguću tendenciju pogoršanja kongestivnog zatajenja srca u bolesnika liječenih etanerceptom.

Alkoholni hepatitis

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju faze II u 48 hospitaliziranih bolesnika liječenih etanerceptom ili placebo zbog umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa etanercept nije bio djelotvoran, a stopa smrtnosti u bolesnika liječenih etanerceptom nakon 6 mjeseci bila je značajno viša. Dakle, Fubelv se ne smije koristiti u bolesnika za liječenje alkoholnog hepatitisa. Liječnici

moraju biti oprezni kada primjenjuju Fubelv u bolesnika koji boluju od umjerenog do teškog alkoholnog hepatitisa.

Wegenerova granulomatoza

Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem je 89 odraslih bolesnika liječeno etanerceptom koji je dodan standardnoj terapiji (koja je uključivala ciklofosamid ili metotreksat i glukokortikoide) s medijanom trajanja od 25 mjeseci nije pokazalo da je etanercept učinkovit u liječenju Wegenerove granulomatoze. Incidencija različitih vrsta ne-kožnih zloćudnih bolesti bila je značajno veća u bolesnika koji su liječeni etanerceptom u odnosu na kontrolnu skupinu. Fubelv se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze.

Hipoglikemija u bolesnika liječenih zbog šećerne bolesti

U bolesnika koji uzimaju lijekove za liječenje šećerne bolesti, nakon uvođenja etanercepta bila je prijavljena hipoglikemija, koja je zahtijevala smanjenje antidijabetika u nekih od tih bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanjima faze 3 u reumatoidnom artritisu, psorijatičnom artritisu i ankilozantnom spondilitisu nije primijećena ukupna razlika u pojavi štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih koji su primali etanercept, u usporedbi s mlađim bolesnicima. Međutim, nužan je oprez pri liječenju starijih bolesnika te osobita pozornost s obzirom na pojavu infekcija.

Pedijatrijska populacija

Cijepljenja

Preporučuje se da pedijatrijski bolesnici, ako je moguće, obave sva cijepljenja prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja prije započinjanja terapije etanerceptom (vidjeti dio iznad: „Cijepljenja”).

Fubelv sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje anakinrom

U odraslih bolesnika koji su istodobno liječeni etanerceptom i anakinrom opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni samo etanerceptom ili samo anakinrom (povijesni podaci).

Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali osnovnu terapiju metotreksatom, opaženo je da bolesnici koji su liječeni etanerceptom i anakinrom imaju povećanu stopu ozbiljnih infekcija (7%) i neutropenije u odnosu na bolesnike liječene samo etanerceptom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nije dokazano da kombinacija etanercepta i anakinre povećava kliničku korist te se stoga ne preporučuje.

Istodobno liječenje abataceptom

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena abatacepta i etanercepta rezultirala je povećanom

pojavom ozbiljnih štetnih događaja. Ova kombinacija nije pokazala povećanu kliničku korist te se stoga takva primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje sulfasalazinom

U kliničkom ispitivanju s odraslim bolesnicima koji su primali uobičajene doze sulfasalazina, kojima je dodan etanercept, bolesnici u skupini s ovom kombinacijom imali su statistički značajan pad srednje vrijednosti broja leukocita u usporedbi sa skupinama koje su liječene samo etanerceptom ili samo sulfasalazinom. Klinički značaj navedene interakcije nije poznat. Liječnici moraju biti oprezni kod razmatranja istodobne primjene lijeka Fubelv i sulfasalazina.

Izostanak interakcija

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene interakcije prilikom primjene etanercepta s glukokortikoidima, salicilatima (osim sulfasalazina), nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), analgeticima ni metotreksatom. Za savjet o cijeljenju vidjeti dio 4.4.

Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između lijekova u ispitivanjima s metotreksatom, digoksinom ili varfarinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću tijekom liječenja lijekom Fubelv i još tri tjedna nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Ispitivanja razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala nikakve štetne učinke etanercepta na fetus ni na novorođene štakore. Učinci etanercepta na ishode trudnoća ispitivani su u dva opservacijska kohortna ispitivanja. U jednom opservacijskom ispitivanju koje je uspoređivalo trudnoće koje su bile izložene etanerceptu ($n = 370$) tijekom prvog tromjesečja sa trudnoćama koje nisu bile izložene etanerceptu ili drugim antagonistima TNF-a ($n = 164$), zabilježena je viša stopa velikih urođenih mana (prilagođen omjer izgleda 2,4; 95% CI: 1,0 – 5,5). Vrste velikih urođenih mana bile su u skladu s onima koje su najčešće prijavljivane u općoj populaciji i nije utvrđen nikakav osobit obrazac abnormalnosti. Nije zabilježena promjena u stopi spontanijih pobačaja, mrtvorodenčadi ili manjih malformacija. U drugom opservacijskom ispitivanju u obliku registra, provedenom u više država, koje je uspoređivalo rizik od štetnih ishoda trudnoća u žena izloženih etanerceptu tijekom prvih 90 dana trudnoće ($n = 425$) i žena izloženih nebiološkim lijekovima ($n = 3497$), nije zabilježen povećan rizik od velikih urođenih mana (grubi omjer izgleda = 1,22; 95% CI: 0,79 – 1,90; prilagođen omjer izgleda = 0,96; 95% CI: 0,58 – 1,60 nakon prilagodbe prema državi, bolesti majke, paritetu, dobi majke i pušenju u ranom stadiju trudnoće). Ovo ispitivanje nije pokazalo ni povećane rizike od manjih urođenih mana, prijevremenog poroda, mrtvorodenja ili infekcija u prvoj godini života za dojenčad čije su majke bile izložene etanerceptu tijekom trudnoće. Fubelv se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Etanercept prolazi kroz placentu i može se otkriti u serumu dojenčadi žena koje su bile liječene etanerceptom tijekom trudnoće. Klinički utjecaj je nepoznat, no dojenčad može imati povećan rizik od infekcija. Primjena živih cjepiva dojenčadi 16 tjedana nakon majčine zadnje doze lijeka Fubelv obično se ne preporučuje.

Dojenje

Za vrijeme laktacije u ženki štakora, nakon supkutane primjene, etanercept se izlučio u mlijeku te je otkriven u serumu sisajuće mladunčadi. Ograničeni podaci dobiveni iz objavljene literature pokazuju da je etanercept u niskim razinama otkriven u majčinom mlijeku u ljudi. Može se razmotriti korištenje etanercepta tijekom dojenja ako se vodi računa o koristi dojenja za dijete i koristi terapije za ženu.

Dok se očekuje da će sistemska izloženost u dojenčeta biti niska jer se etanercept u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, dostupni su ograničeni podaci vezani uz sistemska izloženost u dojenčeta. Stoga se može razmotriti primjena živih cjepiva (npr. BCG) u dojenčeta kada majka prima etanercept 16 tjedana nakon prekida dojenja (ili u ranijem trenutku ako su razine etanercepta u serumu dojenčeta nemjerljive).

Plodnost

Neklinički podaci o perinatalnoj i postnatalnoj toksičnosti etanercepta i njegovom učinku na plodnost i opću sposobnost reprodukcije nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fubelv ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene injekcije (kao što su bol, oticanje, svrbež, crvenilo i krvarenje na mjestu uboda), infekcije (kao što su infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, infekcije mokraćnog mjehura i kožne infekcije), glavobolja, alergijske reakcije, razvoj autoprotutijela, svrbež i vrućica.

Prilikom primjene etanercepta također su prijavljene ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je etanercept, utječu na imunski sustav i njihova primjena može imati učinak na obranu organizma protiv infekcija i raka. Ozbiljne infekcije zahvaćaju manje od 1 na 100 bolesnika liječenih etanerceptom. Prijave uključuju slučajeve smrtonosnih i za život opasnih infekcija i sepse. Za vrijeme primjene etanercepta također su prijavljeni slučajevi raznih zloćudnih bolesti uključujući rak dojke, pluća, kože i limfnih žlijezda (limfomi).

Prijavljene su i ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije i vrlo rijetke prijave aplastične anemije. Tijekom primjene etanercepta slučajevi središnje demijelinizacije prijavljeni su rijetko, dok su slučajevi periferne demijelinizacije prijavljeni vrlo rijetko. Prijavljeni su također i slučajevi lupusa, stanja nalik lupusu i vaskulitisa.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja u odraslih osoba, kao i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje pojava navedene reakcije), sukladno sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcija (uključujući i infekciju gornjih dišnih puteva, bronhitis, cistitis, kožnu infekciju)*		Ozbiljne infekcije (uključujući pneumoniju, celulitis, bakterijski artritis, sepsu i parazitsku infekciju)*	Tuberkuloza, oportunistička infekcija (uključujući invazivne gljivične, protozoalne, bakterijske, atipične mikobakterijske, virusne infekcije i <i>Legionellu</i>)*		Reaktivacija hepatitisa B, listerija
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Nemelanomski rak kože* (vidjeti dio 4.4)	Maligni melanom (vidjeti dio 4.4), limfom, leukemija		Karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.4); Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija, anemija, leukopenija, neutropenija	Pancitopenija*	Aplastična anemija*	Hematofagična histiocitoza (sindrom aktivacije makrofaga)*
Poremećaji imunskog sustava		Alergijske reakcije (vidjeti „Poremećaji kože i potkožnog tkiva”), nastanak autoprotutijela *	Vaskulitis (uključujući vaskulitis s pozitivnim antineutrofilnim i citoplazmatskim protutijelima)	Ozbiljne alergijske / anafilaktičke reakcije (uključujući angioedem, bronhospazam), sarkoidoza		Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja			Slučajevi demijelinizacije SŽS-a koji upućuju na multiplu sklerozu ili lokalizirana demijelinizirajuća stanja, kao što su neuritis vidnog živca i transverzalni mijelitis (vidjeti dio 4.4), slučajevi periferne demijelinizacije, uključujući Guillain-Barréov sindrom, kroničnu upalnu demijelinizirajuću polineuropatiju, demijelinizirajuću polineuropatiju i multifokalnu motoričku neuropatiju (vidjeti dio 4.4), napadaj		
Poremećaji oka			Uveitis, skleritis			
Srčani poremećaji			Pogoršanje kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)	Novi nastupi kongestivnog srčanog zatajenja (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska bolest pluća (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu)*		
Poremećaji probavnog sustava			Upalna bolest crijeva			
Poremećaji jetre i žuči			Povišeni jetreni enzimi*	Autoimuni hepatitis*		

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Rijetko ≥ 1/10 000 i < 1/1000	Vrlo rijetko < 1/10 000	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip	Angioedem, psorijaza (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće i pustularnu, prvenstveno na dlanovima i tabanima), urtikarija, psorijatični osip	Stevens-Johnsonov sindrom, kožni vaskulitis (uključujući hipersenzitivni vaskulitis), multififormni eritem, lihenoidne reakcije	Toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				Kutani lupus eritematozus, subakutni kutani lupus eritematozus, sindrom nalik lupusu		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Glomerulonefritis		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene injekcije (uključujući i krvarenje, stvaranje modrica, eritem, svrbež, bol, oticanje)*	Pireksija				

* vidjeti „Opis odabranih nuspojava” u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Sto dvadeset devet (129) novih zloćudnih bolesti različitih tipova zabilježeno je u 4114 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom u razdoblju do približno 6 godina u kliničkim ispitivanjima, uključujući 231 bolesnika liječenog etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom u dvogodišnjem ispitivanju s aktivnom kontrolom. Zabilježene stope i incidencije u ovim kliničkim ispitivanjima slične su očekivanim za ispitivanu populaciju. Ukupno su dvije zloćudne bolesti prijavljene u kliničkim ispitivanjima prosječnog trajanja 2 godine koja su uključivala 240 bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenih etanerceptom. Šest zloćudnih bolesti prijavljeno je u bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima trajanja duljeg od 2 godine u 351 bolesnika s

ankilozantnim spondilitisom. U skupini od 2711 bolesnika s plak psorijazom liječenih etanerceptom u dvostruko slijepom, otvorenom ispitivanju u trajanju do 2,5 godine prijavljeno je 30 zloćudnih bolesti i 43 nemelanomska raka kože.

Ukupno 18 limfoma prijavljeno je u 7416 bolesnika liječenih etanerceptom u kliničkim ispitivanjima u bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa, psorijatičnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze.

Razne zloćudne bolesti (uključujući karcinom dojke i pluća te limfom) također su prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u bolesnika s reumatskim bolestima koji su primali etanercept uočena je značajno veća incidencija reakcija na mjestu primjene injekcije (36% naspram 9%). Reakcije na mjestu primjene injekcije obično su se pojavljivale tijekom prvog mjeseca. Prosječno su trajale od 3 do 5 dana. U većine bolesnika koji su primali etanercept i imali reakciju na mjestu primjene injekcije nije provedeno nikakvo liječenje, a većina onih u kojih je provedeno liječenje primila je samo topikalne pripravke, kao što su kortikosteroidi, ili oralne antihistaminike. Naknadno se u nekih bolesnika ponovno pojavila reakcija na mjestu primjene injekcije karakterizirana reakcijom kože na najsvježijem mjestu primjene, uz istodobnu pojavu reakcije na prethodnim mjestima primjene. Te su reakcije općenito bile prolazne naravi te se nisu ponavljale.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika s plak psorijazom, otprilike 13,6% bolesnika liječenih etanerceptom razvilo je reakciju na mjestu primjene injekcije u usporedbi s 3,4% placebo lijčenih bolesnika za vrijeme prvih 12 tjedana liječenja.

Ozbiljne infekcije

U placebo kontroliranim ispitivanjima nije primijećeno povećanje incidencije ozbiljnih infekcija (sa smrtnim ishodom, opasnih po život ili onih koje su zahtijevale hospitalizaciju ili intravensku primjenu antibiotika). Ozbiljne infekcije javile su se u 6,3% bolesnika s reumatoidnim artritisom liječenih etanerceptom tijekom najdulje 48 mjeseci. Navedeno uključuje apscese (na različitim mjestima), bakterijemiju, bronhitis, burzitis, celulitis,olecistitis, proljev, divertikulitis, endokarditis (suspekti), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, ulkus noge, infekcije usne šupljine, osteomijelitis, otitis, peritonitis, pneumoniju, pijelonefritis, sepsu, septični artritis, sinusitis, infekciju kože, ulkus kože, infekciju mokraćnog sustava, vaskulitis i infekciju rane. U dvogodišnjem aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici liječeni samo etanerceptom, samo metotreksatom ili etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom, stope ozbiljnih infekcija bile su slične za sve liječene skupine. Međutim, ne može se isključiti mogućnost da je kombinacija etanercepta s metotreksatom povezana s porastom stope infekcija.

Kod liječenja plak psorijaze nisu zabilježene razlike u stopi infekcija između bolesnika liječenih etanerceptom i onih koji su primali placebo u placebo kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 24 tjedna. U bolesnika liječenih etanerceptom pojavile su se ozbiljne infekcije koje su uključivale celulitis, gastroenteritis, pneumoniju,olecistitis, osteomijelitis, gastritis, apendicitis, streptokokni fasciitis, miozitis, septični šok, divertikulitis i apsces. U dvostruko slijepim otvorenim ispitivanjima psorijatičnog artritisa u jednog je bolesnika prijavljena ozbiljna infekcija (pneumonija).

Ozbiljne infekcije i infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su tijekom primjene etanercepta. Zabilježeni patogeni mikroorganizmi uključuju bakterije, mikobakterije (uključujući tuberkulozu), viruse i gljivice. Neke su se pojavile nekoliko tjedana nakon početka liječenja etanerceptom u bolesnika s postojećim stanjima (npr. šećerna bolest, kongestivno zatajenje srca, aktivne ili kronične infekcije u anamnezi) uz reumatoidni artritis (vidjeti dio 4.4). Liječenje lijekom Fubelv može povećati smrtnost bolesnika s dokazanom sepsom.

Oportunističke infekcije prijavljene su u vezi s etanerceptom, uključujući invazivne gljivične, parazitske (uključujući protozoalne), virusne (uključujući herpes zoster), bakterijske (uključujući bakterije *Listeria* i *Legionella*) i atipične mikobakterijske infekcije. U skupnim podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja ukupna incidencija oportunističkih infekcija bila je 0,09% na 15 402 ispitanika koji su primili etanercept. Stopa prilagođena izloženosti bila je 0,06 događaja na 100 bolesnik-godina. Prema iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet približno polovica od svih izvješća o slučajevima oportunističkih infekcija diljem svijeta bile su invazivne gljivične infekcije. Najčešće prijavljene invazivne gljivične infekcije uključivale su *Candidu*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* i *Histoplasma*. Invazivne gljivične infekcije činile su više od polovice smrtnih slučajeva među bolesnicima u kojih su se razvile oportunističke infekcije. Većina izvješća sa smrtnim ishodom zabilježena je u bolesnika s pneumocističnom pneumonijom, nespecifičnim sistemskim gljivičnim infekcijama i aspergilozom (vidjeti dio 4.4).

Autoprotutijela

Uzorci seruma odraslih bolesnika testirani su na autoprotutijela u više navrata. Među bolesnicima s reumatoidnim artritisom u kojih su određivana antinuklearna protutijela (engl. *antinuclear antibodies*, ANA) veći je postotak novopozitivnih na ANA-e ($\geq 1:40$) bio među onima liječenima etanerceptom (11%) nego među onima koji su primali placebo (5%). Postotak bolesnika koji su postali pozitivni na protutijela protiv dvostruke uzvojnice DNA bio je viši i pri određivanju protutijela radioimunoesejem (15% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 4% bolesnika koji su primali placebo) i testom s *Crithidia luciliae* (3% bolesnika koji su primali etanercept u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo). Udio bolesnika liječenih etanerceptom u kojih su se razvila protutijela na kardiolipin bio je podjednako povećan kao u bolesnika koji su primali placebo. Utjecaj dugotrajnog liječenja etanerceptom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat.

Rijetka su izvješća o bolesnicima, uključujući i bolesnike s pozitivnim reumatoidnim faktorom, kod kojih su se razvila autoprotutijela vezana uz sindrom nalik lupusu ili osipi koji kliničkom slikom i nalazom biopsije odgovaraju subakutnom kutanom ili diskoidnom lupusu.

Pancitopenija i aplastična anemija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi pancitopenije i aplastične anemije, od kojih neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska plućna bolest

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,06% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) intersticijske plućne bolesti bila je 0,47% (manje česta učestalost). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti (uključujući pneumonitis i plućnu fibrozu), od kojih neki sa smrtnim ishodom.

Istodobno liječenje anakinrom

U ispitivanjima u kojima su odrasli bolesnici primali istodobno etanercept i anakinru, opažena je povećana stopa ozbiljnih infekcija u usporedbi sa samo etanerceptom, dok je 2% bolesnika (3/139) razvilo neutropeniju (apsolutni broj neutrofila $< 1000/\text{mm}^3$). Tijekom neutropenije u jednog se bolesnika razvio celulitis koji se nakon hospitalizacije povukao (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišeni jetreni enzimi

U dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,54% (manje česta učestalost). U

dvostruko slijepim fazama kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) štetnih događaja povišenih jetrenih enzima bila je 4,18% (česta učestalost).

Autoimuni hepatitis

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima etanercepta u svim indikacijama, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa u bolesnika koji su primali etanercept bez istodobne primjene metotreksata bila je 0,02% (rijetka učestalost). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su dozvoljavala istodobno liječenje etanerceptom i metotreksatom, učestalost (kumulativna incidencija) autoimunog hepatitisa bila je 0,24% (manje česta učestalost).

Pedijatrijska populacija

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom

Općenito, štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom po učestalosti i obliku bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika. U sljedećim se odlomcima navode razlike u odnosu na odrasle bolesnike i druge specifične okolnosti.

Infekcije koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do 18 godina općenito su po tipu bile blage do umjereno teške te odgovaraju onima koje se obično mogu vidjeti kod ambulantne pedijatrijske populacije. Prijavljeni teški štetni događaji uključivali su vodene kozice praćene znakovima i simptomima aseptičnog meningitisa uz oporavak bez posljedica (vidjeti također dio 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresiju/poremećaj osobnosti, kožni ulkus, ezofagitis/gastritis, septični šok uzrokovan streptokokom grupe A, dijabetes melitus tipa I te infekcije mekih tkiva i poslijeoperacijske infekcije rana.

U jednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 4 do 17 godina, 43 od 69 (62%) djece imalo je infekciju tijekom primanja etanercepta u toku tromjesečnog ispitivanja (prvi dio, otvoreno ispitivanje), a učestalost i težina infekcija bile su slične u 58 bolesnika koji su završili produljeno liječenje tijekom 12 mjeseci otvorenog ispitivanja. Vrsta i udio štetnih događaja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom bili su slični onima zabilježenim u ispitivanjima etanerceptom u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom i uglavnom blagi. Neki štetni događaji prijavljeni su češće u 69 bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom u usporedbi s 349 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su primali etanercept tijekom 3 mjeseca. Navedeni štetni događaji uključuju glavobolju (19% bolesnika, 1,7 događaja po bolesnik-godini), mučninu (9% bolesnika, 1,0 događaja po bolesnik-godini), bol u abdomenu (19% bolesnika, 0,74 događaja po bolesnik-godini) i povraćanje (13%, 0,74 događaja po bolesnik-godini).

U kliničkim ispitivanjima juvenilnog idiopatskog artritisa prijavljena su 4 slučaja sindroma aktivacije makrofaga.

Nuspojave u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom

Tijekom ispitivanja u trajanju od 48 tjedana u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s plak psorijazom prijavljeni štetni događaji bili su slični onima u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritisa nije zabilježen nijedan slučaj toksičnosti koji bi ograničavao dozu. Najviša ispitana udarna doza iznosila je 32 mg/m² primijenjena intravenski nakon čega su slijedile supkutane doze od 16 mg/m² primjenjivane dva puta tjedno. Jedan je bolesnik greškom uzimao dozu od 62 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno tijekom 3 tjedna, bez ikakvih nuspojava. Antidot za etanercept nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- α), ATK oznaka: L04AB01

Fubelv je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

U upalnom procesu reumatoidnog artritisa dominantni citokin je čimbenik nekroze tumora (TNF). Povišene koncentracije TNF-a pronađene su također u sinoviji i psorijatičnim plakovima bolesnika sa psorijatičnim artritisa te u serumu i sinovijalnom tkivu bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Kod plak psorijaze infiltracija upalnim stanicama, uključujući T stanice, vodi do porasta razine TNF-a u psorijatičnim lezijama u usporedbi s razinama istih u koži koja nije promijenjena. Etanercept je kompetitivni inhibitor vezanja TNF-a za receptore na površini stanice i stoga inhibira biološku aktivnost TNF-a. TNF i limfotoksin su proupalni citokini koji se vežu na dva različita receptora na površini stanice: receptore čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor receptors*, TNFR) veličine 55- kilodaltona (p55) i 75- kilodaltona (p75). Oba TNFR-a prirodno postoje vezani za membranu i u topljivu obliku. Smatra se da topljivi TNFR reguliraju biološku aktivnost TNF-a.

TNF i limfotoksin prvenstveno postoje u obliku homotrimeru pri čemu njihova biološka aktivnost ovisi o križnom vezanju za TNFR-e na površini stanice. Dimerni topljivi receptori, kao što je etanercept, posjeduju veći afinitet za TNF negoli monomerni receptori te su znatno potentniji kompetitivni inhibitori vezanja TNF-a za receptore ciljane stanice. Uz to, primjena Fc fragmenta imunoglobulina kao spojnog elementa prilikom proizvodnje dimernih receptora produljuje poluvrijeme eliminacije iz seruma.

Mehanizam djelovanja

U znatnom dijelu patologije zgloba u reumatoidnom artritisa i ankilozantnom spondilitisu te patologije kože u plak psorijazi posreduju proupalne molekule povezane u mrežu koju kontrolira TNF. Smatra se da etanercept djeluje mehanizmom kompetitivne inhibicije vezanja TNF-a za TNFR-e na površini stanice čime inaktivira biološko djelovanje TNF-a i tako sprječava stanični odgovor posredovan TNF-om. Etanercept također može utjecati na biološku aktivnost kontroliranu dodatnim molekulama koje se uključuju kasnije (npr. citokini, adhezijske molekule ili proteinaze), a koje inducira ili nadzire TNF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ovaj dio prikazuje podatke iz četiri randomizirana, kontrolirana ispitivanja u odraslih s reumatoidnim artritisa, jednog ispitivanja u odraslih sa psorijatičnim artritisa, jednog ispitivanja u odraslih s ankilozantnim spondilitisom, dva ispitivanja u odraslih s aksijalnim spondiloartritisa bez radiološkog dokaza, četiri ispitivanja u odraslih s plak psorijazom, tri ispitivanja juvenilnog

idiopatskog artritisa i jednog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom.

Odrasli bolesnici s reumatoidnim artritismom

Djelotvornost etanercepta ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je obuhvatilo 234 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom, u kojih se nedjelotvornim pokazalo liječenje najmanje jednim, a najviše četirima antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD). Supkutano su primijenjene doze etanercepta od 10 mg ili 25 mg ili placebo, dva puta tjedno, tijekom šest uzastopnih mjeseci. Rezultati ovog kontroliranog ispitivanja izraženi su postotkom poboljšanja reumatoidnog artritisa mjerenog prema kriterijima odgovora Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR).

Učestalost odgovora ACR 20 i 50 bila je veća u bolesnika liječenih etanerceptom tijekom 3 i 6 mjeseci nego u bolesnika liječenih placebom (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5% nakon 3, odnosno 6 mjeseci; $p < 0,01$ etanercept u odnosu na placebo u svim vremenskim točkama za ACR 20 i ACR 50 odgovore).

Oko 15% bolesnika koji su primali etanercept postiglo je odgovor ACR 70 nakon 3 ili 6 mjeseci liječenja u usporedbi s manje od 5% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su primali etanercept, klinički odgovor javio se općenito unutar 1 do 2 tjedna od početka liječenja, a gotovo uvijek nakon 3 mjeseca liječenja. Primijećen je odgovor ovisan o dozi; rezultati u bolesnika koji su primali 10 mg bili su negdje između onih zabilježenih u skupini koja je uzimala placebo i skupine koja je uzimala dozu od 25 mg. Etanercept se pokazao značajno uspješnijim od placeba u svim pokazateljima odgovora prema kriterijima ACR-a kao i prema svim ostalim kriterijima aktivnosti reumatoidnog artritisa koji nisu obuhvaćeni kriterijima ACR-a, kao npr. jutarnja ukočenost. Svaka 3 mjeseca tijekom ispitivanja bolesnici su ispunjavali upitnik za procjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) koji je obuhvaćao ocjenu nesposobnosti, vitalnosti, mentalnog zdravlja, općeg zdravstvenog stanja, kao i potpitanja za ocjenu zdravstvenog stanja u bolesnika s artritismom. U bolesnika liječenih etanerceptom sva su se područja upitnika HAQ poboljšala nakon 3, odnosno 6 mjeseci u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

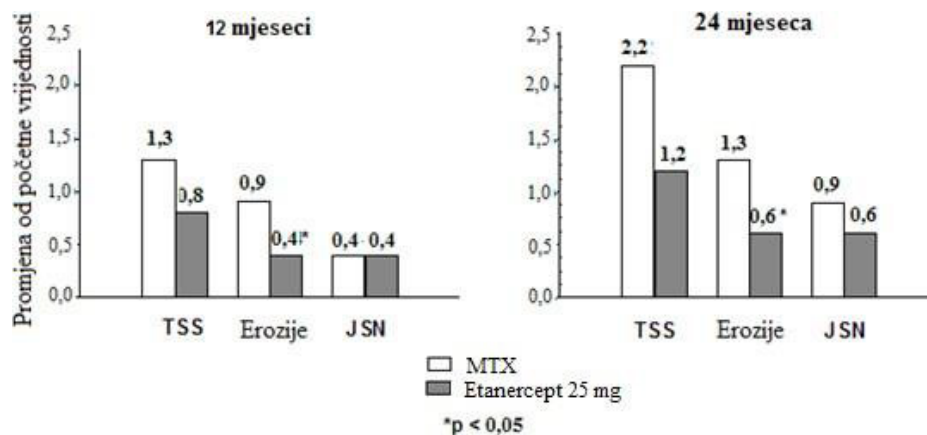
Općenito, nakon prekida liječenja etanerceptom simptomi artritisa su se ponovno javili u roku od mjesec dana. Ponovno uvođenje liječenja etanerceptom nakon prekida koji je trajao do 24 mjeseca dovelo je do istog učinka kao i u bolesnika koji su primali etanercept bez prekida liječenja, a na temelju otvorenih ispitivanja. Opaženi su kontinuirano trajni učinci i do 10 godina u otvorenim ispitivanjima s produžetkom kada su bolesnici primali etanercept bez prekida.

Djelotvornost etanercepta uspoređena je s metotreksatom u randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju s radiološkom ocjenom na slijepo kao primarnom mjerom ishoda, u 632 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom (< 3 godine trajanja) koji nikada nisu bili liječeni metotreksatom. Primjenjivale su se doze od 10 mg ili 25 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno tijekom najdulje 24 mjeseca. Doze metotreksata postepeno su se povećavale tijekom prvih 8 tjedana ispitivanja od 7,5 mg tjedno do maksimalnih 20 mg tjedno te se s primjenom nastavilo tijekom najdulje 24 mjeseca. Kliničko poboljšanje, uključujući početak djelovanja etanercepta u dozi od 25 mg unutar razdoblja od 2 tjedna, bilo je slično onome zabilježenom u prethodnim ispitivanjima te se održalo tijekom sljedeća 24 mjeseca. Na početku ispitivanja bolesnici su imali umjereni stupanj nesposobnosti s prosječnom ocjenom na upitniku HAQ od 1,4 do 1,5. Liječenje dozom etanercepta od 25 mg rezultiralo je značajnim poboljšanjem nakon 12 mjeseci s oko 44% bolesnika koji su dostigli normalnu ocjenu na upitniku HAQ (manje od 0,5). Ovaj učinak bio je održan i u drugoj godini ovog ispitivanja.

U ovom ispitivanju strukturalno oštećenje zglobova procijenjeno je radiološki te prikazano kao promjena ukupne ocjene na Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njenim sastavnicama, ocjene erozije i ocjene suženja zglobnog prostora (engl. *Joint Space Narrowing score*, JSN). Radiološke snimke ruku / ručnih zglobova i stopala procjenjivale su se na početku ispitivanja te nakon

6, 12 i 24 mjeseca liječenja. Doza od 10 mg etanercepta imala je značajno manji učinak na strukturalno oštećenje u usporedbi s dozom od 25 mg. U procjeni erozije nakon 12 i 24 mjeseca, etanercept 25 mg bio je značajno superioran metotreksatu. Razlike u TSS i JSN ocjeni između metotreksata i 25 mg etanercepta nisu bile statistički značajne. Rezultati su prikazani na slici u nastavku.

Radiološka progresija: usporedba etanercepta s metotreksatom u bolesnika s RA u trajanju od < 3 godine



Drugo aktivno kontrolirano, dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje usporedilo je kliničku djelotvornost, sigurnost primjene i radiološku progresiju u bolesnika s RA koji su istodobno započeli liječenje samo etanerceptom (25 mg dva puta tjedno), samo metotreksatom (7,5 do 20 mg tjedno, medijan doze 20 mg) te kombinacijom etanercepta i metotreksata primijenjenih istodobno u 682 odrasla bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji je trajao od 6 mjeseci do 20 godina (medijan 5 godina), a koji su imali nezadovoljavajući odgovor na najmanje 1 antireumatski lijek koji modificira tijek bolesti (DMARD), osim metotreksata.

Bolesnici liječeni kombinacijom etanercepta i metotreksata imali su značajno više ACR 20, ACR 50, ACR 70 odgovore i poboljšanje ocjena na ljestvici DAS (engl. *Disease Activity Score*) i upitniku HAQ i u 24. i u 52. tjednu u odnosu na bolesnike u bilo kojoj od skupina s monoterapijom (rezultati su prikazani u sljedećoj tablici).

Također je uočena značajna prednost etanercepta u kombinaciji s metotreksatom uspoređena s etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

Pokazatelji kliničke djelotvornosti kroz 12 mjeseci: usporedba etanercepta s metotreksatom i s etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina

Ishod	Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + metotreksat (n = 231)
ACR odgovori^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †, □
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †, □
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †, □
DAS			
(Rezultat ^b) Početni bodovi	5,5	5,7	5,5
(Rezultat ^b) 52. tjedan	3,0	3,0	2,3 †, □
Remisija ^c	14%	18%	37% †, □
HAQ			
Na početku	1,7	1,7	1,8
52. tjedan	1,1	1,0	0,8 †, □

^aZa bolesnike koji nisu završili 12 mjeseci u ispitivanju smatralo se da nisu odgovorili na terapiju.

^bVrijednosti za bodove za aktivnost bolesti (DAS) su srednje vrijednosti.

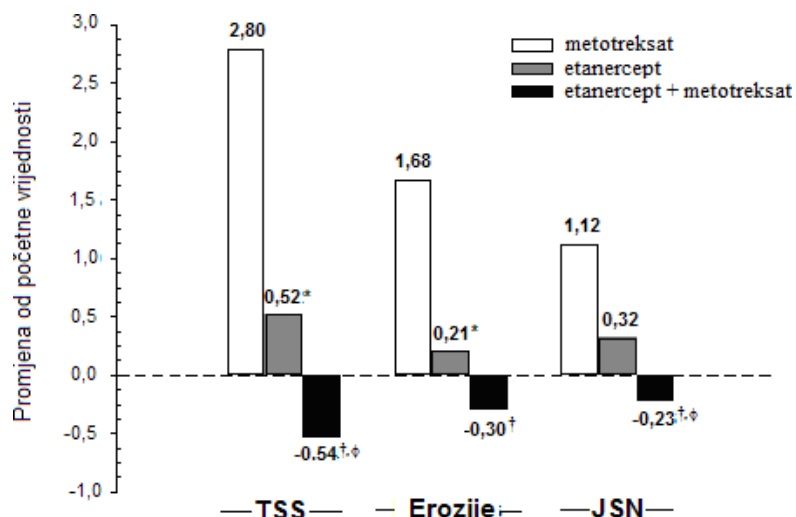
^cRemisija je definirana kao DAS < 1,6

p-vrijednosti za usporedbu parova: † = p < 0,05 za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat i

□ = p < 0,05 za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Radiološka progresija nakon 12 mjeseci bila je značajno manja u skupini s etanerceptom nego u skupini s metotreksatom, dok je kombinacija bila značajno bolja od obje monoterapije u smislu usporavanja radiološke progresije (vidjeti sliku u nastavku).

Radiološka progresija: usporedba etanercepta s metotreksatom i s etanerceptom u kombinaciji s metotreksatom u bolesnika s RA koji traje od 6 mjeseci do 20 godina (rezultati nakon 12 mjeseci)



p-vrijednosti za usporedbu parova: * = p < 0,05 za usporedbu etanercepta s metotreksatom, † =

p < 0,05 za usporedbu etanercept + metotreksat u odnosu na metotreksat i φ = p < 0,05 za usporedbu

etanercept + metotreksat u odnosu na etanercept.

Također je primijećena značajna prednost etanercepta u kombinaciji s metotreksatom u usporedbi s etanerceptom kao monoterapijom i metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca. Isto tako, primijećena je značajna prednost za etanercept kao monoterapiju u usporedbi s metotreksatom kao monoterapijom nakon 24 mjeseca.

U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) u 24 mjeseca bio je veći kod kombinacije etanercepta s metotreksatom u usporedbi sa skupinom koja je uzimala samo etanercept i koja je uzimala samo metotreksat (62%, 50% odnosno 36%, $p < 0,05$). Također je značajna razlika između etanercepta u monoterapiji i metotreksata u monoterapiji ($p < 0,05$). Među bolesnicima koji su završili puna 24 mjeseca terapije u ispitivanju stopa ne-progresije je bila 78%, 70% odnosno 61%.

Sigurnost i djelotvornost 50 mg etanercepta (dvije s.c. injekcije od 25 mg) jednom tjedno ispitivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s 420 bolesnika s aktivnim RA. U navedenom ispitivanju 53 bolesnika primalo je placebo, 214 bolesnika primalo je 50 mg etanercepta jednom tjedno, dok je 153 bolesnika primalo 25 mg etanercepta dva puta tjedno. Profili djelotvornosti i sigurnosti dva režima liječenja etanerceptom bili su usporedivi nakon 8. tjedna u smislu njihovog učinka na znakove i simptome RA. Podaci u 16. tjednu nisu bili usporedivi (neinferiornost) za dva režima.

Odrasli bolesnici sa psorijatičnim artritisom

Djelotvornost etanercepta ocijenjena je u 205 bolesnika sa psorijatičnim artritisom u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 70 godina te su imali aktivni psorijatični artritis (≥ 3 otečena zgloba i ≥ 3 bolna zgloba) u najmanje jednom od sljedećih oblika: (1) zahvaćenost distalnih interfalangealnih prostora (DIP), (2) poliartrikularni artritis (izostanak reumatoidnih čvorića te prisutnost psorijaze), (3) artritis mutilans, (4) asimetrični psorijatični artritis ili (5) spondilitisu slična ankiloza. Bolesnici su također trebali imati plak psorijazu s kožnim promjenama promjera ≥ 2 cm.

Bolesnici su prethodno bili liječeni s NSAIL (86%), DMARD (80%) ili kortikosteroidima (24%).

Bolesnici koji su u tom trenutku primali metotreksat (stabilni ≥ 2 mjeseca) mogli su nastaviti s njegovom primjenom u stalnoj dozi od ≤ 25 mg tjedno. Doza etanercepta od 25 mg (temeljena na rezultatima ispitivanja doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) ili placeba primijenjena je supkutano, dva puta tjedno, tijekom 6 mjeseci. Na kraju dvostruko slijepog ispitivanja bolesnici su mogli ući u dugoročni otvoreni produžetak ispitivanja ukupnog trajanja do 2 godine.

Klinički odgovori su prikazani kao postotak bolesnika koji su dostigli odgovore ACR 20, 50 i 70 te kao postotak bolesnika s poboljšanjem u PsARC (engl. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Rezultati su sažeti u tablici prikazanoj u nastavku.

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom u placebo kontroliranom ispitivanju

Odgovori bolesnika sa psorijatičnim artritisom		Postotak bolesnika	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. mjesec	15	59 ^b
	6. mjesec	13	50 ^b
ACR 50	3. mjesec	4	38 ^b
	6. mjesec	4	37 ^b
ACR 70	3. mjesec	0	11 ^b
	6. mjesec	1	9 ^c
PsARC	3. mjesec	31	72 ^b
	6. mjesec	23	70 ^b

^a 25 mg etanercepta supkutano, dva puta tjedno

^b $p < 0,001$; etanercept u odnosu na placebo

^c $p < 0,01$; etanercept u odnosu na placebo

Klinički odgovor u bolesnika sa psorijatičnim artritisom koji su primali etanercept zamijećen je u vrijeme prve kontrole (4 tjedna) i održan je tijekom svih 6 mjeseci liječenja. Etanercept je bio značajno bolji u usporedbi s placeboom po svim mjerilima aktivnosti bolesti ($p < 0,001$) te je odgovor na liječenje bio podjednak u slučaju sa ili bez istodobne primjene metotreksata. Pri svakoj posjeti pomoću HAQ indeksa nesposobnosti ocjenjivana je kvaliteta života u bolesnika sa psorijatičnim artritisom. U bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenih etanerceptom rezultat indeksa nesposobnosti je bio značajno bolji u svim vremenskim točkama određivanja u odnosu na placebo ($p < 0,001$).

U ispitivanju psorijatičnog artritisa ispitivane su radiološke promjene. Rendgenske snimke ruku i zapešća napravljene su na početku i nakon 6, 12 i 24 mjeseca. Modificirani TSS nakon 12 mjeseci prikazan je u donjoj tablici. U analizi u kojoj se smatralo da su svi bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli sudjelovanje u ispitivanju imali napredovanje bolesti, postotak bolesnika bez progresije (promjena TSS $\leq 0,5$) nakon 12 mjeseci bio je veći u skupini koja je primala etanercept u usporedbi s placebo skupinom (73% naspram 47%, $p \leq 0,001$). Učinak etanercepta na radiološku progresiju održan je u bolesnika koji su nastavili s liječenjem tijekom druge godine. Usporavanje oštećenja perifernih zglobova opaženo je u bolesnika s poliartikularnim simetričnim zahvaćanjem zglobova.

Srednja vrijednost (SE) anualizirane promjene ukupnog rezultata na Sharpovoj ljestvici u odnosu na početnu vrijednost

Vrijeme	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. mjesec	1,00 [0,29]	-0,03 (0,09) ^a

SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

^a $p = 0,0001$

Liječenje etanerceptom dovelo je do poboljšanja fizičke funkcije tijekom dvostruko slijepog razdoblja, pri čemu je ovo poboljšanje održano i tijekom dugotrajnog izlaganja do 2 godine.

Nema dovoljno dokaza o djelotvornosti etanercepta u bolesnika sa psorijatičnim artropatijama koje su slične ankilozantnom spondilitisu i artritis mutilansu, zbog malog broja ispitivanih bolesnika.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa psorijatičnim artritisom pri primjeni režima doziranja od

50 mg jednom tjedno. Dokaz djelotvornosti za režim doziranja jednom tjedno u ovoj populaciji bolesnika temeljen je na podacima iz ispitivanja u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

Odrasli bolesnici s ankilozantnim spondilitisom

Djelotvornost etanercepta u ankilozantnom spondilitisu ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja uspoređujući etanercept 25 mg primijenjen dva puta tjedno s placebo. Uključen je ukupno 401 bolesnik, od čega su 203 liječena etanerceptom. U najveće od navedenih ispitivanja (n = 277) bili su uključeni bolesnici u dobi od 18 do 70 godina koji su imali aktivni ankilozantni spondilitis definiran bodovanjem prema vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) ≥ 30 za prosječno trajanje i intenzitet jutarnje ukočenosti i uz VAS bodovanje ≥ 30 za najmanje 2 od sljedeća 3 parametra: opća procjena bolesnika, prosječne vrijednosti VAS za noćnu bol u leđima i ukupnu bol u leđima, prosječno 10 pitanja u Bath funkcionalnom indeksu ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI). Bolesnici koji su uzimali DMARD, NSAIL ili kortikosteroide mogli su ih nastaviti uzimati u stabilnoj dozi. Bolesnici s potpunom ankilozom kralježnice nisu bili uključeni u ispitivanje. Supkutano su davane doze od 25 mg etanercepta (na temelju ispitivanja o određivanju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom) odnosno placebo dva puta tjedno tijekom 6 mjeseci u 138 bolesnika.

Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 20) bila je $\geq 20\%$ -tno poboljšanje kod najmanje 3 od 4 parametra procjene ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessment in Ankylosing Spondylitis*, ASAS) (opća procjena bolesnika, bol u leđima, BASFI i upala) te odsutnost pogoršanja preostalog parametra. ASAS 50 i 70 odgovori uključivali su iste kriterije s 50%-tnim, odnosno 70%-tnim poboljšanjem.

Liječenje s etanerceptom, u usporedbi s placebo, dovelo je do značajnog poboljšanja ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 već 2 tjedna nakon početka terapije.

Odgovori bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u placebo kontroliranom ispitivanju

Odgovor ankilozantnog spondilitisa	Postotak bolesnika	
	Placebo N = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 tjedna	22	46 ^a
3 mjeseca	27	60 ^a
6 mjeseci	23	58 ^a
ASAS 50		
2 tjedna	7	24 ^a
3 mjeseca	13	45 ^a
6 mjeseci	10	42 ^a
ASAS 70		
2 tjedna	2	12 ^b
3 mjeseca	7	29 ^b
6 mjeseci	5	28 ^b

^a p < 0,001; etanercept u odnosu na placebo

^b p = 0,002; etanercept u odnosu na placebo

Među bolesnicima s ankilozantnim spondilitisom koji su primali etanercept, klinički odgovor bio je očit u trenutku prvog kontrolnog pregleda (nakon 2 tjedna), a zadržan je i tijekom trajanja terapije od 6 mjeseci. Odgovori su bili slični u bolesnika bez obzira na to jesu li na početku istodobno primali neku drugu terapiju.

Slični rezultati postignuti su u dva manja ispitivanja s ankilozantnim spondilitisom.

U četvrtom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta 50 mg (dvije s.c. injekcije od 25 mg) primijenjenog jednom tjedno naspram 25 mg etanercepta primijenjenog dva puta tjedno u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u 356 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom. Profili sigurnosti primjene i djelotvornosti 50 mg jednom tjedno i 25 mg dva puta tjedno bili su slični.

Odrasli bolesnici s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza

Ispitivanje 1

Djelotvornost etanercepta u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza (engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpa) procijenjena je u randomiziranom, 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju. Ispitivanje je procijenilo 215 odraslih bolesnika (modificirana populacija s namjerom liječenja) s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), koji su definirani kao oni bolesnici koji ispunjavaju kriterije ASAS klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa, ali nisu ispunili modificirane New York kriterije za AS. Od bolesnika se također zahtijevao neodgovarajući odgovor ili intolerancija na dva ili više nesteroidna protupalna lijeka.

U dvostruko slijepom razdoblju bolesnici su primali etanercept 50 mg tjedno ili placebo tijekom 12 tjedana. Primarna mjera djelotvornosti (ASAS 40) bila je 40-postotno poboljšanje u najmanje tri od četiri parametra procjene ASAS i odsutnost pogoršanja preostalog parametra. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje ispitivanja tijekom kojeg su svi bolesnici primali etanercept 50 mg jednom tjedno do dodatna 92 tjedna. Provedena su MR snimanja sakroilijakalnog zgloba i kralježnice kako bi se procijenila upala na početku, u 12. i u 104. tjednu.

U usporedbi s placebo, liječenje etanerceptom rezultiralo je u statistički značajnim poboljšanjem u ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Značajno poboljšanje također je uočeno za djelomičnu remisiju ASAS-a i BASDAI 50. Rezultati u 12. tjednu prikazani su u tablici u nastavku.

Odgovor djelotvornosti u placebo kontroliranom ispitivanju nr-AxSpa: Postotak bolesnika koji su postigli mjere ishoda

Dvostruko slijepi klinički odgovori u 12. tjednu	Placebo n = 106 do 109*	Etanercept n = 103 do 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS djelomična remisija	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Neki bolesnici nisu imali potpune podatke za svaku mjeru ishoda

**ASAS= kriteriji Međunarodnog društva za procjenu spondiloartritisa

***Bathov indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI)

^a: $p < 0,001$; ^b: $< 0,01$ i ^c: $< 0,05$; između etanercepta i placeba

U 12. tjednu primijećeno je statistički značajno poboljšanje u rezultatu SPARCC-a (Kanadskog istraživačkog konzorcija za spondiloartritis, engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) za sakroilijakalni zglob mjereno putem MR-a za bolesnike koji primaju etanercept. Prilagođena srednja vrijednost promjene u odnosu na početak iznosila je 3,8 u bolesnika liječenih etanerceptom (n = 95) naspram 0,8 u bolesnika liječenih placebo (n = 105) ($p < 0,001$). U 104. tjednu srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u SPARCC rezultatu mjenom putem MR-a za sve etanerceptom liječene ispitanike bila je 4,64 za sakroilijakalni zglob (n = 153) i 1,40 za kralježnicu (n = 154).

Etanercept je pokazao statistički značajno veće poboljšanje u odnosu na početak do 12. tjedna u usporedbi s placebom u većini procjena kvalitete života vezanih uz zdravlje i fizičke funkcije, uključujući BASFI (Bathov funkcionalni indeks za ankilozantni spondiloartritis), rezultat ukupnog zdravstvenog stanja EuroQol 5D i rezultat fizičke komponente SF-36.

Klinički odgovori među bolesnicima s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza koji su primali etanercept bili su uočljivi u vrijeme prvog posjeta (2 tjedna) i održani su kroz 2 godine liječenja. Poboljšanja u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem i fizičkoj funkciji također su održani kroz 2 godine liječenja. Dvogodišnji podaci nisu otkrili nove sigurnosne nalaze. U 104. tjednu 8 je ispitanika napredovalo do 2. stupnja bilateralno, mjereno rendgenom kralježnice prema modificiranim New York kriterijima za radiološku ocjenu, što ukazuje na aksijalnu spondiloartropatiju.

Ispitivanje 2

Ovo multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 4, provedeno u 3 razdoblja, procijenilo je prekid primjene i ponovno liječenje etanerceptom u bolesnika s aktivnim nr-AxSpa koji su imali zadovoljavajući odgovor (neaktivnu bolest definiranu kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa [engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, ASDAS] dobiven na temelju C-reaktivnog proteina (CRP) manji od 1,3) nakon 24 tjedna liječenja.

U sklopu otvorenog liječenja 209 odraslih bolesnika s aktivnim nr-AxSpa (u dobi od 18 do 49 godina), definiranih kao bolesnici koji su ispunili kriterije klasifikacije aksijalnog spondiloartritisa Međunarodnog društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*, ASAS) (ali koji ne ispunjavaju modificirane New York kriterije za aksijalni spondiloartritis), koji imaju pozitivan nalaz MR-a (aktivnu upalu na MR-u koja u velikoj mjeri upućuje na sakroileitis povezan s spondiloartritisom) i/ili pozitivan CRP visoke osjetljivosti (definiran kao C-reaktivni protein visoke osjetljivosti > 3 mg/l) i aktivne simptome određene ASDAS CRP rezultatom koji je veći od ili jednak 2,1 pri posjetu probira, primalo je 50 mg etanercepta svaki tjedan uz stabilnu osnovnu terapiju nesteroidnim protuupalnim lijekom u optimalnoj podnošljivoj protuupalnoj dozi tijekom 24 tjedna u razdoblju 1. Od bolesnika se zahtijevalo i da nemaju zadovoljavajući odgovor na dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova ili da ih ne podnose. U 24. tjednu je 119 (57%) bolesnika postiglo neaktivnu bolest i ušlo u fazu prekida primjene lijeka u trajanju od 40 tjedana u razdoblju 2 tijekom koje su bolesnici prestali primati etanercept, ali su nastavili s osnovnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekom. Primarna mjera djelotvornosti bila je pojava razbuktavanja (*flare*) bolesti (definirana kao rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa dobiven na temelju brzine sedimentacije eritrocita, ASDAS ESR, veći od ili jednak 2,1) u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene etanercepta. Bolesnici u kojih se bolest razbuktala ponovno su bili liječeni s 50 mg etanercepta svaki tjedan tijekom 12 tjedana (razdoblje 3).

U razdoblju 2 udio bolesnika u kojih se bolest razbuktala ≥ 1 put povećao se s 22% (25/112) u 4. tjednu na 67% (77/115) u 40. tjednu. Ukupno gledano bolest se razbuktala u 75% (86/115) bolesnika u bilo kojoj vremenskoj točki u roku od 40 tjedana nakon prekida primjene etanercepta.

Ključni sekundarni cilj ispitivanja 2 bila je procjena vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta i dodatna usporedba vremena do razbuktavanja bolesti s onim zabilježenim u bolesnika iz ispitivanja 1 koji su ispunili uvjete za ulazak u fazu prekida primjene lijeka ispitivanja 2 i nastavili primati terapiju etanerceptom.

Medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta iznosio je 16 tjedana (95% CI: 13 – 24 tjedna). Bolest se razbuktala u manje od 25% bolesnika u ispitivanju 1 u kojih nije bilo prekida liječenja tijekom perioda od 40 tjedana, ekvivalentnog trajanju razdoblja 2 ispitivanja 2. Vrijeme do razbuktavanja bolesti statistički je bilo kraće u ispitanika u kojih je prekinuto liječenje etanerceptom (ispitivanje 2) u usporedbi s ispitanicima koji su bili neprekidno liječeni etanerceptom (ispitivanje 1), $p < 0,0001$.

Od 87 bolesnika koji su ušli u razdoblje 3 i koji su bili ponovno liječeni s 50 mg etanercepta svaki tjedan tijekom 12 tjedana, 62% (54/87) postiglo je neaktivnu bolest, dok je 50% njih to ponovno postiglo u roku od 5 tjedana (95% CI: 4 – 8 tjedana).

Odrasli bolesnici s plak psorijazom

Preporučena je primjena etanercepta u bolesnika kako je definirano u dijelu 4.1. Bolesnici koji „nisu pokazali odgovor” u ciljnoj populaciji definirani su kao oni s nedostatnim odgovorom (PASI < 50 ili PGA manji od dobar) ili pogoršanjem bolesti za vrijeme liječenja, a koji su liječeni adekvatnom dozom tijekom dovoljno dugog razdoblja da postignu odgovor s barem jednim od 3 glavna raspoloživa sistemska lijeka.

Djelotvornost etanercepta u odnosu na sistemske lijekove u bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom (koji su reagirali na druge sistemske lijekove) nije bila uspoređivana u ispitivanjima direktne usporedbe etanercepta s drugim sistemskim terapijama. Umjesto toga djelotvornost i sigurnost primjene etanercepta procjenjivane su u četiri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja. Primarna mjera ishoda djelotvornosti u sva četiri ispitivanja bila je udio bolesnika u svakoj ispitivanoj skupini koji su postigli PASI 75 (tj. najmanje 75% poboljšanja u Indeksu zahvaćene površine i težine psorijaze u odnosu na početak [engl. *Psoriasis Area and Severity Index score*, PASI]) u 12. tjednu.

Ispitivanje 1 je bilo ispitivanje faze II u koje su uključeni bolesnici s aktivnom, ali klinički stabilnom plak psorijazom koja zahvaća $\geq 10\%$ površine tijela u dobi ≥ 18 godina. Sto dvanaest (112) bolesnika bilo je randomizirano tako da su primili dozu od 25 mg etanercepta ($n = 57$) ili placebo ($n = 55$) dvaput tjedno tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje 2 je procijenilo 652 bolesnika s kroničnom plak psorijazom koristeći iste kriterije uključivanja kao u ispitivanju 1, uz dodatak minimalnog PASI indeksa 10 na probiranju. Etanercept je primjenjivan u dozama od 25 mg jednom tjedno, 25 mg dvaput tjedno ili 50 mg dvaput tjedno tijekom 6 uzastopnih mjeseci. Tijekom prvih 12 tjedana dvostruko slijepog perioda bolesnici su primali placebo ili jednu od tri navedene doze etanercepta. Nakon 12 tjedana liječenja bolesnici u placebo skupini su počinjali slijepo liječenje etanerceptom (25 mg dvaput tjedno), a bolesnici u aktivnoj skupini nastavljali su liječenje do kraja 24. tjedna dozom na koju su od početka randomizirani.

Ispitivanje 3 procijenilo je 583 bolesnika i imalo je iste kriterije uključivanja kao i ispitivanje 2. Bolesnici su primali etanercept u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo dva puta tjedno kroz 12 tjedana, a nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali 25 mg etanercepta dvaput tjedno tijekom dodatna 24 tjedna.

Ispitivanje 4 procijenilo je 142 bolesnika i imalo je slične kriterije uključivanja kao i ispitivanja 2 i 3. Bolesnici u ovom ispitivanju primali su etanercept u dozi od 50 mg ili placebo jednom tjedno kroz 12 tjedana i nakon toga su svi bolesnici u otvorenom dijelu ispitivanja primali etanercept u dozi od 50 mg jednom tjedno tijekom dodatnih 12 tjedana.

U ispitivanju 1 skupina liječena etanerceptom imala je nakon 12 tjedana značajno veći udio bolesnika s odgovorom PASI 75 (30%) u usporedbi sa skupinom na placebo (2%) ($p < 0,0001$). Nakon 24 tjedna, 56% bolesnika u grupi liječenoj etanerceptom postiglo je PASI 75 u usporedbi s 5% u skupini na placebo. Ključni rezultati ispitivanja 2, 3 i 4 prikazani su u nastavku.

Odgovori bolesnika sa psorijazom u ispitivanjima 2, 3 i 4

Odgovor (%)	Ispitivanje 2					Ispitivanje 3			Ispitivanje 4					
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept				
		25 mg 2 x tj.		50 mg 2 x tj.			25 mg 2 x tj.	50 mg 2 x tj.		50 mg 1 x tj.	50 mg 1 x tj.			
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
		tj. 12	tj. 12	tj. 24 ^a	tj. 12		tj. 24 ^a	tj. 12		tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 12	tj. 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			
DSGA ^b , bez promjena ili gotovo bez promjena	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

* $p \leq 0,0001$ u usporedbi s placebom

^a Nisu rađene statističke usporedbe s placebom u 24. tjednu u ispitivanjima 2 i 4 budući da je izvorna placebo skupina počela primati etanercept 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno od 13. do 24. tjedna.

^b Dermatološka statička globalna procjena (engl. *Dermatologist Static Global Assessment*, DSGA). Bez promjena ili gotovo bez promjena na koži definirano kao 0 ili 1 na ljestvici od 0 do 5.

Među bolesnicima s plak psorijazom koji su primali etanercept zabilježen je značajan odgovor u usporedbi s placebom već za vrijeme prvog posjeta (nakon 2 tjedna) koji se održao do kraja 24. tjedna terapije.

U ispitivanju 2 također je postojao period bez primjene lijeka za vrijeme kojeg je, u bolesnika s postignutim PASI poboljšanjem od najmanje 50% u 24. tjednu, primjena lijeka obustavljena. Bolesnici su bez liječenja praćeni s obzirom na pojavu reaktivnog pogoršanja bolesti (engl. *rebound*) (PASI $\geq$ 150% u odnosu na početni), kao i na vrijeme do relapsa (definirano kao gubitak najmanje polovice poboljšanja postignutog između početka i 24. tjedna). U razdoblju obustavljanja lijeka simptomi psorijaze postupno su se vratili s medijanom vremena do relapsa bolesti od 3 mjeseca. Nije primijećeno pogoršanje bolesti nakon prestanka terapije kao ni ozbiljni štetni događaji povezani sa psorijazom. Zabilježeni su dokazi koji podupiru korist ponovne primjene etanercepta u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na liječenje.

U ispitivanju 3 u većine bolesnika (77%) koji su na početku randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept u dozi od 50 mg dvaput tjedno pa je njihova doza etanercepta snižena nakon 12. tjedna na 25 mg dvaput tjedno, odgovor PASI 75 održan je do kraja 36. tjedna. U bolesnika koji su primali 25 mg dvaput tjedno kroz cijelo ispitivanje, PASI 75 odgovor nastavio se poboljšavati između 12. i 36. tjedna.

U ispitivanju 4 skupina liječena etanerceptom imala je veći udio bolesnika s PASI 75 u 12. tjednu (38%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (2%) ($p < 0,0001$). U bolesnika koji su primali 50 mg jednom tjedno tijekom ispitivanja, odgovor s obzirom na djelotvornost nastavio se poboljšavati sa 71% bolesnika koji su dosegli PASI 75 u 24. tjednu.

U dugotrajnim (do 34 mjeseca) otvorenim ispitivanjima gdje se etanercept primjenjivao bez prekida klinički odgovor bio je kontinuiran i sigurnost primjene je bila usporediva s ispitivanjima kraćeg trajanja.

Analiza podataka kliničkih ispitivanja nije otkrila nijednu osnovnu značajku bolesti koja bi pomogla

kliničarima u odabiru najprikladnijeg doziranja (intermitentnog ili kontinuiranog). Stoga, izbor intermitentnog ili kontinuiranog liječenja treba biti temeljen na procjeni liječnika i pojedinačnih potreba bolesnika.

Protutijela na etanercept

Protutijela na etanercept otkrivena su u serumu nekih bolesnika liječenih etanerceptom. Ova protutijela općenito nisu bila neutralizirajuća i prolaznog su karaktera. Izgleda da nema korelacije između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritismom

Sigurnost primjene i djelotvornost etanercept procjenjivana je u ispitivanju u dva dijela, a sudjelovalo je 69-ero djece s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom koja su imala različite pojavne oblike juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartritis, pauciartritis, sistemski nastup bolesti). U ispitivanje su uključena djeca u dobi od 4 do 17 godina s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom refraktornim na metotreksat ili s netolerancijom na metotreksat. Bolesnici su ostali na stabilnoj dozi jednog nesteroidnog protuupalnog lijeka i/ili prednizona ($< 0,2$ mg/kg/na dan ili maksimalno 10 mg). U prvom dijelu ispitivanja svi su bolesnici primili 0,4 mg/kg (najviše 25 mg po dozi) etanercepta supkutano dva puta tjedno. U drugom dijelu, bolesnici s kliničkim odgovorom 90. dana, randomizirani su da i dalje primaju etanercept ili placebo kroz četiri mjeseca i zatim je procijenjeno pogoršanje bolesti. Odgovori su mjereni upotrebom ACR Pedi 30, definirano kao $\geq 30\%$ poboljšanje u najmanje tri od šest i $\geq 30\%$ pogoršanje u ne više od jednom od 6 temeljnih JRA kriterija koji uključuju broj zahvaćenih zglobova, ograničenje pokreta, opću procjenu liječnika i bolesnika/roditelja, funkcionalnu procjenu i sedimentaciju eritrocita. Pogoršanje bolesti definirano je kao $\geq 30\%$ pogoršanje u tri od šest temeljnih JRA kriterija i $\geq 30\%$ poboljšanje u ne više od jednom od šest temeljnih JRA kriterija i minimalno dva zahvaćena zglobova.

U prvom dijelu ispitivanja, 51 od 69 (74%) bolesnika pokazalo je klinički odgovor i ušlo je u drugi dio ispitivanja. U drugom dijelu ispitivanja, 6 od 25 (24%) bolesnika koji su ostali na etanerceptu imalo je pogoršanje bolesti u usporedbi s 20 od 26 (77%) bolesnika koji su primali placebo ($p = 0,007$). Od početka drugog dijela ispitivanja medijan vremena do javljanja pogoršanja bio je ≥ 116 dana za bolesnike koji su primili etanercept i 28 dana za bolesnike koji su primili placebo. Od svih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor 90. dan i ušli u drugi dio ispitivanja neki, koji su ostali na etanerceptu, nastavili su s poboljšanjem od 3. do 7. mjeseca, dok oni koji su primali placebo nisu pokazali poboljšanje.

U otvorenom produžetku ispitivanja sigurnosti primjene 58 pedijatrijskih bolesnika iz gore opisanog ispitivanja (u dobi od 4 ili više godina u vrijeme uključivanja) nastavilo je primati etanercept do 10 godina. Stope ozbiljnih štetnih događaja i ozbiljnih infekcija nisu se povećale s dugotrajnom izloženosti.

Dugotrajna sigurnost primjene etanercepta kao monoterapije ($n = 103$), etanercepta u kombinaciji s metotreksatom ($n = 294$) ili metotreksata kao monoterapije ($n = 197$) procijenjena je u trajanju do 3 godine u 594 djece u registru u dobi od 2 do 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritismom od kojih je 39 bilo staro 2 do 3 godine. Ukupno, infekcije su češće prijavljene u bolesnika liječenih etanerceptom u odnosu na one liječene metotreksatom kao monoterapijom (3,8% naspram 2%) i infekcije povezane s primjenom etanercepta bile su teže prirode.

U jednom drugom otvorenom ispitivanju s jednom skupinom ($n = 127$) od 60 bolesnika s oligoartritismom produljenog trajanja (engl. *extended oligoarthritis*, EO) (15 bolesnika u dobi od 2 do 4 godine, 23 bolesnika u dobi od 5 do 11 godina i 22 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina), 38 bolesnika s artritismom povezanim s entezitisom (u dobi od 12 do 17 godina) i 29 bolesnika sa

psorijatičnim artritismom (u dobi od 12 do 17 godina) bilo je liječeno etanerceptom u dozi od 0,8 mg/kg (do najviše 50 mg po dozi) tjedno tijekom 12 tjedana. U svakom od podtipova JIA u većine bolesnika bili su zadovoljeni ACR Pedi 30 kriteriji i pokazalo se kliničko poboljšanje u sekundarnim mjerama ishoda kao što su broj bolnih zglobova i opća procjena liječnika. Profil nuspojava bio je sukladan profilu u drugim ispitivanjima JIA.

Od 127 bolesnika u izvornom ispitivanju, 109 je sudjelovalo u otvorenom produžetku ispitivanja te su bili praćeni dodatnih 8 godina, u ukupnom trajanju do 10 godina. Na kraju produžetka ispitivanja je 84/109 (77%) bolesnika završilo ispitivanje; 27 (25%) njih dok su aktivno uzimali etanercept, 7 (6%) je prekinulo liječenje zbog niske aktivnosti/neaktivnosti bolesti; 5 (5%) bolesnika je ponovno počelo uzimati etanercept nakon prethodnog prekida liječenja, dok je 45 (41%) njih prestalo uzimati etanercept (ali je ostalo pod nadzorom); 25/109 (23%) bolesnika je trajno prekinulo sudjelovanje u ispitivanju. Poboljšanja u kliničkom statusu ostvarena u izvornom ispitivanju uglavnom su se održala za sve mjere ishoda djelotvornosti tijekom čitavog razdoblja praćenja. Bolesnici koji su aktivno uzimali etanercept mogli su ući u razdoblje neobaveznog prekida-ponovnog liječenja jednom tijekom produžetka ispitivanja, na temelju ispitivačeve procjene kliničkog odgovora. Trideset bolesnika je ušlo u razdoblje prekida liječenja. Sedamnaest bolesnika je prijavilo razbuktavanje bolesti (definirano kao $\geq 30\%$ -tno pogoršanje u najmanje 3 od 6 komponenti prema kriterijima odgovora ACR Pedi (engl. *American College of Rheumatology Pediatric Criteria*) $s \geq 30\%$ -tnim poboljšanjem u ne više od 1 od preostalih 6 komponenti i minimalno 2 zahvaćena zgloba); medijan vremena do razbuktavanja bolesti nakon prekida primjene etanercepta iznosio je 190 dana. Trinaest bolesnika je bilo ponovno liječeno i medijan vremena do ponovnog liječenja nakon prekida procijenjen je na 274 dana. Zbog malog seta podataka ti se rezultati trebaju oprezno tumačiti.

Sigurnosni profil bio je sukladan profilu zabilježenom u izvornom ispitivanju.

U bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom nisu provedena ispitivanja učinaka kontinuirane terapije etanerceptom u onih kod kojih nije bilo odgovora u roku od 3 mjeseca nakon početka terapije etanerceptom. Nadalje, nisu provedena ni ispitivanja kojima bi se procijenila smanjenja preporučene doze etanercepta nakon dugotrajne primjene u bolesnika s JIA.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Djelotvornost etanercepta procijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u 211 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s umjerenom do teškom plak psorijazom (prema definiciji sPGA bodovanja ≥ 3 , uključujući $\geq 10\%$ BSA i PASI ≥ 12). Bolesnici koji su udovoljavali uvjetima prethodno su primali fototerapiju ili sistemsku terapiju ili u njih nije uspostavljena odgovarajuća kontrola pri primjeni topikalne terapije.

Bolesnici su primali etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) ili placebo jednom tjedno tijekom 12 tjedana. U 12. tjednu više bolesnika koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala etanercept imalo je pozitivni odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) od onih koji su randomizirani u skupinu koja je dobivala placebo.

Ishodi u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom nakon 12 tjedana

	Etanercept 0,8 mg/kg jednom tjedno (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „čist” ili „minimalan”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Kratice: sPGA-statička opća procjena liječnika (engl. *static Physician Global Assessment*)

^a $p < 0,0001$ u usporedbi s placebo

Nakon dvostruko slijepog razdoblja liječenja u trajanju od 12 tjedana svi bolesnici dobivali su etanercept 0,8 mg/kg (do 50 mg) jednom tjedno u trajanju od dodatna 24 tjedna. Odgovori zabilježeni tijekom otvorenog razdoblja bile su slični onima u dvostruko slijepom razdoblju.

Tijekom randomiziranog razdoblja prekida terapije, značajno više bolesnika koji su ponovno randomizirani u skupinu s placebom ušlo je u recidiv bolesti (gubitak odgovora PASI 75) u usporedbi s bolesnicima koji su ponovno randomizirani u skupinu s etanerceptom. Uz nastavak terapije odgovori su bili održani do 48 tjedana.

Nakon gore spomenutih 48 tjedana ispitivanja dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost etanercepta u dozi 0,8 mg/kg (do 50 mg) primijenjenog jednom tjedno procijenjena je u otvorenom produžetku ispitivanja do 2 godine u kojem je sudjelovao 181 pedijatrijski bolesnik s plak psorijazom. Dugoročno iskustvo s etanerceptom bilo je općenito usporedivo s originalnim ispitivanjem od 48 tjedana i nije otkrilo nijednu novu činjenicu o sigurnosti primjene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Serumske vrijednosti etanercepta određivane su enzimskim imunotestom ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) kojim se mogu otkriti i ishodišni spoj i razgradni produkti na koje je osjetljiv ELISA test.

Apsorpcija

Etanercept se sporo apsorbira s mjesta supkutane injekcije pri čemu maksimalnu koncentraciju nakon jednokratne doze doseže u roku od otprilike 48 sati. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 76%. Pretpostavlja se da su koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, pri doziranju dva puta tjedno, otprilike dvostruko veće od onih zabilježenih nakon jednokratnih doza. Prosječna maksimalna serumska koncentracija zabilježena u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne supkutane doze etanercepta od 25 mg iznosila je $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a površina ispod krivulje iznosila je $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Profili srednje vrijednosti koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika liječenih zbog RA kod primjene etanercepta u dozi od 50 mg jednom tjedno ($n = 21$) naspram primjene etanercepta u dozi od 25 mg dvaput tjedno ($n = 16$) iznosili su C_{max} od 2,4 mg/l naspram 2,6 mg/l, C_{min} od 1,2 mg/l naspram 1,4 mg/l, a djelomični AUC od $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ naspram $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$. U otvorenom, ukriženom ispitivanju dva načina liječenja jednokratnom dozom u zdravih dobrovoljaca pronašlo se da je etanercept primijenjen kao jednokratna injekcija od 50 mg/ml bioekvivalentan dvjema istodobno primijenjenim injekcijama od 25 mg/ml.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom AUC etanercepta u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ za etanercept od 50 mg jednom tjedno ($n = 154$) i $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ za etanercept od 25 mg dvaput tjedno ($n = 148$).

Distribucija

Za opis odnosa koncentracija etanercepta – vrijeme nužna je bieksponecijalna krivulja. Središnji volumen raspodjele etanercepta iznosi 7,6 l, dok je volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže 10,4 l.

Eliminacija

Etanercept se sporo uklanja iz tijela. Poluvijek je dug, približno 70 sati. U bolesnika s reumatoidnim artritisom klirens iznosi oko 0,066 l/h, što je nešto niže od vrijednosti 0,11 l/h zabilježene u zdravih dobrovoljaca. Nadalje, farmakokinetika etanercepta u bolesnika s reumatoidnim artritisom,

ankilozantnim spondilitisom i plak psorijazom je slična.

Nema vidljive razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena.

Linearnost

Proporcionalnost doze nije bila službeno ocijenjena, ali nema vidljivog zasićenja klirensa u postojećem rasponu doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Iako nakon primjene radioizotopom označenog etanercepta bolesnicima i dobrovoljcima postoji eliminacija radioaktivnosti u mokraći, nisu bile opažene povećane koncentracije etanercepta u bolesnika s akutnim zatajenjem bubrega. Prisutnost oštećenja funkcije bubrega ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Oštećenje funkcije jetre

Povećane koncentracije etanercepta nisu bile opažene u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre. Prisutnost oštećenja funkcije jetre ne bi trebala zahtijevati promjenu doziranja.

Starije osobe

Utjecaj uznapredovale dobi ispitan je u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi serumskih koncentracija etanercepta. Procjene klirensa i volumena u bolesnika starosti 65 do 87 godina bile su slične procjenama u bolesnika mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom

U ispitivanju etanercepta u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom, 69 bolesnika (u dobi od 4 do 17 godina) primalo je 0,4 mg etanercepta/kg dva puta na tjedan tijekom tri mjeseca. Profili serumskih koncentracija bili su slični onima zabilježenim u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom. Najmlađa djeca (starosti 4 godine) imala su smanjeni klirens (povišeni klirens kada je normaliziran prema tjelesnoj težini) u usporedbi sa starijom djecom (u dobi od 12 godina) i odraslima. Simulacija doziranja upućuje na zaključak da će starija djeca (u dobi od 10 do 17 godina) imati serumske razine slične onima u odraslih, dok će mlađa djeca imati znatno niže razine.

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom (u dobi od 4 do 17 godina) dobivali su 0,8 mg/kg (do maksimalne doze od 50 mg tjedno) etanercepta jednom tjedno u trajanju do 48 tjedana. Srednje vrijednosti najniže koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže kretale su se od 1,6 do 2,1 µg/ml u 12., 24. i 48. tjednu. Te srednje vrijednosti koncentracije u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom bile su slične koncentracijama zabilježenim u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (liječenih s 0,4 mg/kg etanercepta dva puta tjedno, do maksimalne doze od 50 mg tjedno). Te srednje vrijednosti koncentracije bile su slične onima zabilježenim u odraslih bolesnika s plak psorijazom liječenih s 25 mg etanercepta dva puta tjedno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima. Prema nizu učinjenih *in vitro* i *in vivo* ispitivanja smatra se da etanercept nije genotoksičan. Ispitivanja kancerogenosti, kao i uobičajena procjena utjecaja na plodnost i postnatalne toksičnosti, nisu provedena s etanerceptom zbog pojave neutralizirajućih

protutijela u glodavaca.

Etanercept nije uzrokovao smrtnost ni vidljive znakove toksičnosti u miševa i štakora nakon primjene jednokratne supkutane doze od 2000 mg/kg, kao ni nakon primjene jednokratne intravenske doze od 1000 mg/kg. Kod primjene etanercepta nije zabilježena toksičnost koja bi ograničavala dozu, kao ni toksičnost prema ciljnim organima kod primjene u makaki majmuna u dozi od 15 mg/kg supkutano, dva puta tjedno, tijekom 4 ili 26 uzastopnih tjedana, a pri toj su dozi serumske koncentracije lijeka izmjerene na osnovu AUC-a bile više od 27 puta veće od one izmjerene u ljudi prilikom primjene preporučene doze od 25 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
glicin
saharoza
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke ili brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Fubelv se može čuvati na temperaturi do maksimalno 25 °C jednokratno do najdulje četiri tjedna, poslije čega se ne smije vratiti u hladnjak. Fubelv treba baciti ako se ne primijeni u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Fubelv 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka je izrađena od prozirnog stakla tipa 1 s iglom od nehrđajućeg čelika veličine 27 G s čvrstim štitnikom igle i čepom od bromobutilne gume obloženim FluroTec zaštitnim slojem, a sadrži 0,5 ml otopine.

Fubelv je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene štrcaljke, u pakiranju koje sadrži 12 napunjenih štrcaljki, u višestrukom pakiranju koje sadrži 8 napunjenih štrcaljki (2 pakiranja od 4 napunjene štrcaljke) i u višestrukom pakiranju koje sadrži 24 napunjene štrcaljke (2 pakiranja od 12 napunjenih štrcaljki).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Štrcaljka je izrađena od prozirnog stakla tipa 1 s iglom od nehrđajućeg čelika veličine 27 G s čvrstim štitnikom igle i čepom od bromobutilne gume obloženim FluroTec zaštitnim slojem, a sadrži 1 ml otopine.

Fubelv je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene štrcaljke i u pakiranju koje sadrži 12 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Napunjena brizgalica sadrži napunjenu štrcaljku lijeka Fubelv. Štrcaljka unutar brizgalice izrađena je od prozirnog stakla tipa 1 s iglom od nehrđajućeg čelika veličine 27 G s čvrstim štitnikom igle i čepom od bromobutilne gume obloženim FluroTec zaštitnim slojem, a sadrži 1 ml otopine.

Fubelv je dostupan u pakiranju koje sadrži 4 napunjene brizgalice i u pakiranju koje sadrži 12 napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki i 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Prije injiciranja, Fubelv napunjenu štrcaljku za jednokratnu uporabu treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu (približno 30 minuta). Otopina se ne smije zagrijavati ni na koji drugi način. Tada se preporučuje odmah primijeniti Fubelv. Poklopac igle ne smije se ukloniti dok se čeka da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu.

Otopina bi trebala biti bistra do opalescentna, bezbojna do žuta i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, u dijelu 7, „Upute za uporabu”.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Prije injiciranja, Fubelv napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu treba ostaviti da dosegne sobnu temperaturu (približno 30 minuta). Poklopac igle ne smije se ukloniti dok se čeka da napunjena brizgalica dosegne sobnu temperaturu. Kad se pogleda kroz prozorčić za provjeru, otopina bi trebala biti bistra do opalescentna, bezbojna do žuta i može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina.

Iscrpne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku, u dijelu 7, „Upute za uporabu”.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene etanercepta u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i druge aspekte programa, s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski program usmjeren je na smanjenje rizika od ozbiljnih infekcija.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se etanercept stavlja na tržište svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati etanercept imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale:

Kartica za bolesnika

- Liječenje etanerceptom može povećati rizik od infekcije
- Znakovi ili simptomi navedenog sigurnosnog pitanja i kada je potrebno potražiti pomoć zdravstvenog radnika
- Kontakt podaci liječnika koji je propisao etanercept

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE OD 25 MG – PAKIRANJE OD 4 I 12****1. NAZIV LIJEKA**

Fubelv 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke

12 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2023/001 4 napunjene štrcaljke

EU/1/26/2023/002 12 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fubelv 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE OD 25 MG (BEZ PLAVOG OKVIRA) –
SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – 12 ILI 4 NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

1. NAZIV LIJEKA

Fubelv 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

12 napunjenih štrcaljki

4 napunjene štrcaljke

Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakiranja od 12 napunjenih štrcaljki)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakiranja od 4 napunjene štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fubelv 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE OD 25 MG (S PLAVIM OKVIROM) – VIŠESTRUKO PAKIRANJE – 24 (2X12 NAPUNJENIH ŠTRCALJKI) ILI 8 (2X4 NAPUNJENE ŠTRCALJKE)

1. NAZIV LIJEKA

Fubelv 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 24 (2 pakiranja od 12 napunjenih štrcaljki)

Višestruko pakiranje: 8 (2 pakiranja od 4 napunjene štrcaljke)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakiranja od 12 napunjenih štrcaljki)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakiranja od 4 napunjene štrcaljke)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Fubelv 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA (NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI OD 25 MG)
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fubelv 25 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene štrcaljke

12 napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2023/004 4 napunjene štrcaljke

EU/1/26/2023/005 12 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Fubelv 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA (NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI OD 50 MG)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fubelv 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA NAPUNJENE BRIZGALICE OD 50 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
etanercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

4 napunjene brizgalice

12 napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Supkutana primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Za detalje o uvjetima čuvanja pogledajte uputu o lijeku.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2023/006 4 napunjene brizgalice

EU/1/26/2023/007 12 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Fubelv 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA (NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI OD 50 MG)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Fubelv 50 mg injekcija
etanercept
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

50 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Fubelv 25 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki etanercept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja lijekom Fubelv.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili onima djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fubelv i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fubelv
3. Kako primjenjivati Fubelv
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fubelv
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Fubelv i za što se koristi

Fubelv sadrži djelatnu tvar etanercept.

Fubelv je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina u tijelu koji uzrokuje upalu. Ovaj lijek smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Fubelv se može primijeniti za liječenje:

- umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa** (dugotrajni autoimuni poremećaj koji prvenstveno pogađa zglobove);
- **psorijatičnog artritisa** (vrsta upalnog artritisa koji može zahvatiti koji zglob u tijelu);
- teškog **aksijalnog spondiloartritisa** (vrsta kroničnog upalnog artritisa koji pogađa kralježnicu i/ili sakroilijakalne zglobove) uključujući **ankilozantni spondilitis** (vrsta artritisa koji pogađa kralježnicu);
- umjerene ili teške **psorijaze** (izdignute, crvene, ljuskaste mrlje na koži).

U svakom od tih slučajeva se primjenjuje Fubelv, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

U liječenju **reumatoidnog artritisa** ovaj lijek se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek, ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da

se primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Fubelv može usporiti razvoj oštećenja na Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritisom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika sa **psorijatičnim artritisom** koji zahvaća više zglobova ovaj lijek može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s **više simetrično bolnih ili otečenih zglobova** (npr. šake, zapešća i stopala), ovaj lijek može usporiti napredovanje strukturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest.

Fubelv se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo prikladno:
- poliartritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
- psorijatični artritis u bolesnika od navršanih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
- artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršanih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršanih 6 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fubelv

Nemojte primjenjivati Fubelv

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite **alergični na etanercept** ili neki drugi **sastojak lijeka Fubelv** (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsnom košu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Fubelv i odmah se obratite liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja **ozbiljne infekcije krvi** zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se liječniku.
- ako Vi ili dijete imate **bilo kakvu infekciju**. Ako niste sigurni, molimo obratite se liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Fubelv.

- **Alergijske reakcije:** Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsnom košu, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više primjenjivati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku.
- **Infekcije/operacija:** Ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, Vaš liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje ovim lijekom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** Obavijestite liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite liječnika. Liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Fubelv.
- **Tuberkuloza:** Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Fubelv prijavljeni slučajevi tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi i simptomi tuberkuloze prije nego što

počnete terapiju ovim lijekom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje prsnog koša te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.

- **Hepatitis B:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da Vaš liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje ovim lijekom. Liječenje lijekom Fubelv može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati ovaj lijek.
- **Hepatitis C:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Vaš će liječnik možda htjeti pratiti liječenje ovim lijekom u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** Ako Vi ili dijete imate bilo kakve simptome ili znakove poput stalno povišene tjelesne temperature, grlobolje, stvaranja modrica, krvarenja ili bljedila, odmah obavijestite liječnika. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće za život opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja lijekom Fubelv.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje ovim lijekom primjereno.
- **Kongestivno zatajenje srca:** Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca (kada Vaš srčani mišić ne pumpa krv onako kako bi trebao) jer je u tom slučaju potreban oprez prilikom primjene ovog lijeka.
- **Rak:** Prije nego započnete liječenje ovim lijekom obavijestite liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici s teškim reumatoidnim artritisom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni ovim lijekom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni etanerceptom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja kao etanercept zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Kod nekih bolesnika koji su primali Fubelv razvio se rak kože. Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene ovog lijeka. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Ovaj lijek se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Ovaj lijek se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze (rijetke upalne bolesti). Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite u anamnezi imate Wegenerovu granulomatozu.
- **Antidijabetici:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja ovim lijekom uzimati manju količinu antidijabetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

- **Cijepljenje:** Ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne s primjenom lijeka Fubelv. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja ovim lijekom. Obavijestite liječnika prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo.

Fubelv se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Fubelv se ne smije primjenjivati u djece s poliartritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Fubelv

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući sulfasalazin), čak i one koje nije propisao Vaš liječnik.

Ni Vi ni Vaše dijete **ne smijete primjenjivati** Fubelv u kombinaciji s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Fubelv se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Fubelv tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila etanercept u usporedbi s majkama koje nisu primile ovaj lijek ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala etanercept tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dobiti tijekom liječenja lijekom Fubelv. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o primjeni lijeka Fubelv tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena lijeka Fubelv utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Fubelv sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Fubelv

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako smatrate da je djelovanje lijeka Fubelv prejako ili preslabo, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis

Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drugačiju učestalost primjene lijeka Fubelv.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana nakon čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje, liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Fubelv i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Fubelv nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu etanercepta.

Fubelv se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Dostupni su drugi lijekovi koji sadrže etanercept u odgovarajućim farmaceutskim oblicima za djecu.

Za poliartritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg etanercepta po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg etanercepta po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg etanercepta po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Fubelv ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, liječnik će Vam možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Način i put primjene

Fubelv se daje injekcijom pod kožu (supkutana primjena).

Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati lijek Fubelv nalaze se u dijelu 7, „Upute za uporabu”.

Nemojte miješati otopinu lijeka s drugim lijekovima.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Fubelv.

Ako primijenite više lijeka Fubelv nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Fubelv nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Fubelv

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan; u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom lijeka uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza, nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Fubelv

Nakon prestanka primjene lijeka Fubelv simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem lijeka Fubelv. **Odmah obavijestite liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.**

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože i/ili osjećaja topline
- Težak osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na ovaj lijek, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda ćete Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima;
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, stvaranje modrica ili bljedilo;
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge;
- Znakovi **zatajenja srca** ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhu, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana;
- Znakovi **raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži;
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid;
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor;
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež;

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se dogodi bilo što od gore navedenog, odmah obavijestite svog liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave etanercepta uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, stvaranje modrica, crvenilo, svrbež, bol i oticanje); (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.

- **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Alergijske reakcije, vrućica, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (stvaranje autoprotutijela).

- **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhu, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).

- **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i ljuštenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunskog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta), poremećaji imunskog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta); oštećenje sićušnih filtara u Vašim bubrezima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis).

- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Zatajenje funkcije koštane srži da proizvodi ključne krvne stanice.

- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanima gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fubelv

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj štrcaljki iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Fubelv se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C jednokratno do najdulje četiri tjedna nakon čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Fubelv treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Fubelv izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Fubelv treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Pregledajte vizualno otopinu u štrcaljki. Trebala bi biti bistra do opalescentna, bezbojna do žuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Taj izgled je normalan. Nemojte koristiti otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koji više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fubelv sadrži

- Djelatna tvar je etanercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 25 mg ili 50 mg etanercepta.
- Drugi sastojci su natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

Kako Fubelv izgleda i sadržaj pakiranja

Fubelv je dostupan kao napunjena štrcaljka koja sadrži bistru do opalescentnu, bezbojnu do žutu otopinu za injekciju.

Fubelv 25 mg je dostupan u pakiranjima koja sadrže 4 ili 12 napunjenih štrcaljki, u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 pakiranja od 4 napunjene štrcaljke i u višestrukom pakiranju koje sadrži 2 pakiranja od 12 napunjenih štrcaljki.

Fubelv 50 mg je dostupan u pakiranjima koja sadrže 4 ili 12 napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Biocon Biologics Ireland Limited
Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, Dublin,
K78 X5W6,
Irska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Polska
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za uporabu

Ovaj dio podijeljen je na sljedeće pododjeljke:

Uvod

Korak 1: Priprema za injekciju
Korak 2: Odabir mjesta za injekciju
Korak 3: Ubrizgavanje otopine lijeka Fubelv
Korak 4: Odlaganje uporabljenog pribora

Sljedeće upute objašnjavaju način pripreme i primjene injekcije lijeka Fubelv. Pročitajte upute za uporabu prije nego počnete primjenjivati Fubelv i svaki puta kada podignete na recept novo pakiranje lijeka. Upute mogu sadržavati nove informacije.

- Ne pokušavajte si sami dati injekciju, osim ako Vam liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako primijeniti injekciju.

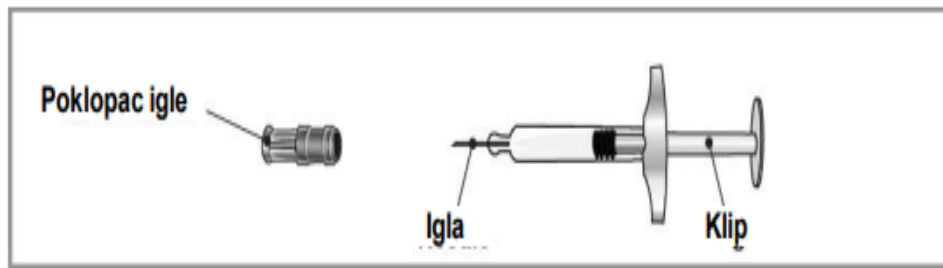
Otopinu ne treba miješati niti s jednim drugim lijekom prije primjene.

Nije uključeno u pakiranje:

- Jastučić natopljen alkoholom

- Jastučić gaze i flaster
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta

Dijelovi štrcaljke



Korak 1: Priprema za injekciju

Pronađite dobro osvijetljenu, čistu ravnu površinu i prikupite svu potrebnu opremu.

1. Izvadite kutiju s napunjenim štrcaljkama iz hladnjaka i postavite je na ravnu radnu površinu. Izvadite jednu napunjenu štrcaljku i postavite ju na radnu površinu. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku lijeka Fubelv. Vratite kutiju s preostalim napunjenim štrcaljkama natrag u hladnjak.

Pročitajte dio 5 za upute o tome kako čuvati Fubelv. Ako imate dodatnih pitanja u vezi s čuvanjem lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za daljnje upute.

2. Pregledajte otopinu:

- Pogledajte lijek kroz tijelo štrcaljke.
- Otopina lijeka bi trebala biti bistra ili opalescentna, bezbojna do žuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina.
- Nemojte primjenjivati otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih.

3. Ostavite da lijek postigne sobnu temperaturu:

Izvadite jednu napunjenu štrcaljku iz kutije koja se čuva u hladnjaku i ostavite je na sobnoj temperaturi 15 do 30 minuta prije ubrizgavanja.

To je važno kako bi se lijek lakše i ugodnije ubrizgao.

- Ne uklanjajte poklopac igle dok niste spremni za ubrizgavanje.
- Za zagrijavanje štrcaljke nemojte upotrebljavati druge izvore topline, kao što su mikrovalna pećnica ili vruća voda.

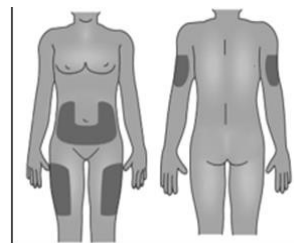
4. Prikupite dodatni pribor koji će Vam biti potreban za injekciju. Pribor uključuje jastučić natopljen alkoholom i komadić vate ili gaze.

5. Operite ruke sapunom i toplom vodom.

Korak 2: Odabir mjesta za injekciju

1. Tri preporučena mjesta za injekciju uključuju: (1) prednju stranu sredine bedra, (2) trbuh (abdomen), te (3) vanjsku stranu nadlaktice (pogledajte sliku 1). Ako ubrizgavate lijek u trbuh, odaberite mjesto koje je barem 5 cm udaljeno od pupka. Ako sami sebi ubrizgavate otopinu, ne smijete upotrijebiti vanjsku stranu nadlaktice.
2. Svaku novu injekciju potrebno je dati na drugom mjestu. Svaku novu injekciju trebalo bi dati najmanje 3 cm dalje od prethodnog mjesta ubrizgavanja. Ne primjenjujte injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte područja s ožiljcima ili strijama (može biti korisno voditi bilješke o mjestima prethodnih injekcija).
3. Ako imate psorijazu, ne ubrizgavajte izravno u bilo koje izdignute, zadebljale, crvene ili ljuskaste mrlje na koži („psorijatične kožne lezije”).

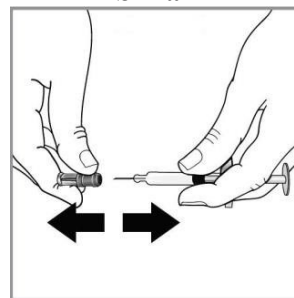
Slika 1



Korak 3: Ubrizgavanje otopine

1. Obrišite kožu na mjestu injekcije jastučićem natopljenim alkoholom, kružnim pokretom. **NE DIRAJTE** to područje ponovo prije davanja injekcije.
2. Uzmite u ruku napunjenu štrcaljku s ravne radne površine. Uklonite poklopac igle tako što ćete ga čvrsto povući ravno sa štrcaljke (pogledajte sliku 2). **Nemojte zakretati ni savijati poklopac igle pri uklanjanju jer se time može oštetiti igla.**

Slika 2

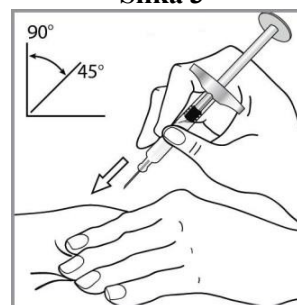


Kada uklonite poklopac igle, na vršku igle može se pojaviti kapljica tekućine; to je normalno. Nemojte dirati iglu i pazite da ne dodirne neku drugu površinu. Nemojte dirati niti slučajno potisnuti klip. To može dovesti do istiskivanja tekućine.

3. Kada se očišćeno područje kože osuši, jednom rukom uhvatite nabor kože i čvrsto držite. Drugom rukom pridržite štrcaljku poput olovke.

4. Brzim, kratkim pokretom uvedite iglu u kožu pod kutom između 45° i 90° (pogledajte sliku 3). S vremenom ćete naučiti odrediti kut koji Vam najviše odgovara. Pripazite da ne uvodite iglu u kožu presporo ili prevelikom snagom.

Slika 3



5. Kada je igla u cijelosti ušla u kožu, otpustite nabor kože koji ste držali. Slobodnom rukom pridržite donji dio štrcaljke kako biste je stabilizirali. Potom pritisnite klip kako biste polako i ravnomjerno ubrizgali čitavu otopinu (pogledajte sliku 4).

Slika 4



6. Kada je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože, pri čemu pazite da bude pod istim kutom pod kojim je bila zabodena. Na mjestu davanja injekcije može nastati lagano krvarenje. Možete pritisnuti komadić vate ili gazu na mjesto davanja injekcije tijekom sljedećih 10 sekundi. Ne trljajte mjesto davanja injekcije. Ako želite, možete staviti zavoj.

Korak 4: Zbrinjavanje uporabljenog pribora

Napunjena štrcaljka je samo za jednokratnu primjenu. Ne smijete NIKADA ponovno koristiti štrcaljku i iglu. NIKADA ne vraćajte poklopac na iglu. Iglu i štrcaljku bacite prema uputi liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika (pogledajte sliku 5).

Slika 5



Ako imate bilo kakvih pitanja ili su Vam potrebne dodatne informacije, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Fubelv 50 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici etanercept

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati karticu za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti o kojima morate voditi računa prije i za vrijeme liječenja lijekom Fubelv.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu za koje skrbite. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima ili onima djeteta za koje skrbite.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Fubelv i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fubelv
3. Kako primjenjivati Fubelv
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Fubelv
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu

1. Što je Fubelv i za što se koristi

Fubelv sadrži djelatnu tvar etanercept.

Fubelv je lijek napravljen od dva ljudska proteina. Koči aktivnost jednog proteina u tijelu koji uzrokuje upalu. Ovaj lijek smanjuje upalu povezanu s određenim bolestima.

U odraslih (u dobi od 18 ili više godina) Fubelv se može primijeniti za liječenje:

- umjerenog ili teškog **reumatoidnog artritisa** (dugotrajni autoimuni poremećaj koji prvenstveno pogađa zglobove);
- **psorijatičnog artritisa** (vrsta upalnog artritisa koji može zahvatiti bilo koji zglob u tijelu);
- **teškog aksijalnog spondiloartritisa** (vrsta kroničnog upalnog artritisa koji pogađa kralježnicu i/ili sakroilijakalne zglobove) uključujući **ankilozantni spondilitis** (vrsta artritisa koji pogađa kralježnicu);
- umjerene ili teške **psorijaze** (izdignute, crvene, ljuskaste mrlje na koži).

U svakom od tih slučajeva se primjenjuje Fubelv, obično kada ostali široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili su za Vas neprikladni.

U liječenju **reumatoidnog artritisa** ovaj lijek se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom, ali može se primjenjivati i kao jedini lijek ako liječenje metotreksatom za Vas nije prikladno. Bilo da se primjenjuje sam ili u kombinaciji s metotreksatom, Fubelv može usporiti razvoj oštećenja na

Vašim zglobovima uzrokovanih reumatoidnim artritismom i poboljšati Vašu sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika sa **psorijatičnim artritismom** koji zahvaća više zglobova ovaj lijek može poboljšati sposobnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti.

U bolesnika s **više simetrično bolnih ili otečenih zglobova** (npr. šake, zapešća i stopala), ovaj lijek može usporiti napredovanje strukturnog oštećenja zglobova koje uzrokuje bolest.

Fubelv se propisuje i za liječenje sljedećih bolesti u djece i adolescenata:

- kod sljedećih oblika juvenilnog idiopatskog artritisa kad liječenje metotreksatom nije dovoljno dobro djelovalo ili nije bilo prikladno:
- poliartritis (s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom) i produljeni oligoartritis u bolesnika od navršene 2 godine života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
- psorijatični artritis u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više.
- artritis povezan s entezitisom u bolesnika od navršenih 12 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više kad drugi široko primjenjivani načini liječenja nisu djelovali dovoljno dobro ili za njih nisu bili prikladni.
- teška psorijaza u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina života i tjelesne težine 62,5 kg ili više koji nisu prikladno odgovorili na (ili ne podnose) fototerapiju ili druge sistemske terapije.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Fubelv

Nemojte primjenjivati Fubelv

- ako ste Vi ili dijete za koje skrbite **alergični na etanercept** ili neki drugi **sastojak lijeka Fubelv** (naveden u dijelu 6.). Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsnoj koži, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više ubrizgavati Fubelv i odmah se obratite liječniku.
- ako Vi ili dijete imate ili postoji opasnost od razvoja **ozbiljne infekcije krvi** zvane sepsa. Ako niste sigurni, molimo obratite se liječniku;
- ako Vi ili dijete imate **bilo kakvu infekciju**. Ako niste sigurni, molimo obratite se liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Fubelv.

- **Alergijske reakcije:** Ako Vi ili dijete osjetite simptome alergijske reakcije kao što su stezanje u prsnoj koži, piskanje pri disanju, omaglica ili osip, nemojte više primjenjivati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku.
- **Infekcije/operacija:** Ako Vi ili dijete razvijete novu infekciju ili u slučaju da morate na veliku operaciju, liječnik će možda htjeti nadgledati liječenje ovim lijekom.
- **Infekcije/šećerna bolest:** Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete nedavno imali infekciju koja se vraćala ili bolujete od šećerne bolesti ili drugih poremećaja koji povećavaju sklonost prema infekcijama.
- **Infekcije/praćenje:** Obavijestite liječnika o svim nedavnim putovanjima izvan Europe. Ako Vi ili dijete dobijete simptome infekcije poput vrućice, zimice ili kašlja, odmah o tome obavijestite liječnika. Liječnik može odlučiti da Vas ili dijete nastavi pratiti s obzirom na prisutnost infekcije nakon što ste Vi ili dijete prestali uzimati Fubelv.
- **Tuberkuloza:** Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Fubelv prijavljeni slučajevi

tuberkuloze, liječnik će provjeriti postoje li znakovi i simptomi tuberkuloze prije nego počnete terapiju ovim lijekom. To može uključivati uzimanje temeljite anamneze, rendgensko snimanje prsnog koša te tuberkulinski test. Provođenje ovih pregleda treba zabilježiti na kartici za bolesnika. Vrlo je važno da napomenete liječniku ako ste Vi ili dijete ikada imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom dodiru s osobom koja je imala tuberkulozu. Ako se za vrijeme ili nakon terapije pojave simptomi tuberkuloze (poput stalnog kašlja, gubitka tjelesne težine, malaksalosti, blago povišene temperature) ili bilo koje druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.

- **Hepatitis B:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate ili ste ikad imali hepatitis B. Nužno je da liječnik provede testiranje na prisutnost infekcije hepatitisom B prije nego Vi ili dijete započnete liječenje ovim lijekom. Liječenje lijekom Fubelv može reaktivirati hepatitis B u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi virusom hepatitisa B. Ako se to dogodi, morate prestati uzimati ovaj lijek.
- **Hepatitis C:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete imate hepatitis C. Liječnik će možda htjeti pratiti liječenje lijekom Fubelv u slučaju mogućeg pogoršanja infekcije.
- **Poremećaji krvne slike:** Ako Vi ili dijete imate bilo kakve simptome poput stalno povišene tjelesne temperature, grlobolje, stvaranja modrica, krvarenja ili bljedila, odmah obavijestite liječnika. Ovi simptomi mogu upućivati na moguće za život opasne poremećaje krvi koji zahtijevaju prekid liječenja lijekom Fubelv.
- **Poremećaji živčanog sustava i oka:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete bolujete od multiple skleroze, optičkog neuritisa (upala vidnog živca) ili transverznog mijelitisa (oblik upale kralježnične moždine). Liječnik će odrediti je li liječenje ovim lijekom primjereno.
- **Kongestivno zatajenje srca:** Obavijestite svog liječnika ako ste Vi ili dijete imali kongestivno zatajenje srca (kada Vaš srčani mišić ne pumpa krv onako kako bi trebao) jer je u tom slučaju potreban oprezom prilikom primjene ovog lijeka.
- **Rak:** Prije nego započnete liječenje ovim lijekom obavijestite liječnika ako imate ili ste ikad imali limfom (vrsta raka krvi) ili bilo koji drugi rak. Bolesnici s teškim reumatoidnim artritismom, koji boluju dulje vrijeme, mogu imati veći rizik razvoja limfoma od prosjeka. Djeca i odrasli liječeni ovim lijekom mogu imati povećani rizik razvoja limfoma ili nekog drugog raka. U neke djece i adolescenata koji su liječeni etanerceptom ili nekim drugim lijekom s istim mehanizmom djelovanja kao etanercept zabilježeni su slučajevi određenih vrsta raka, uključujući neuobičajene vrste, od kojih su neki imali smrtni ishod. Kod nekih bolesnika koji su primali Fubelv razvio se rak kože. Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete primijetite bilo kakve promjene u izgledu kože ili izrasline na koži.
- **Vodene kozice:** Obavijestite liječnika ako ste Vi ili dijete bili izloženi vodenim kozicama za vrijeme primjene ovog lijeka. Liječnik će odlučiti treba li poduzeti preventivno liječenje vodenih kozica.
- **Alkoholizam:** Ovaj lijek se ne smije primjenjivati za liječenje hepatitisa povezanog s pretjeranom konzumacijom alkohola. Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite imate u anamnezi alkoholizam.
- **Wegenerova granulomatoza:** Ovaj lijek se ne preporučuje za liječenje Wegenerove granulomatoze (rijetke upalne bolesti). Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete o kojem skrbite u anamnezi imate Wegenerovu granulomatozu.
- **Antidijetici:** Obavijestite liječnika ako Vi ili dijete bolujete od šećerne bolesti ili uzimate lijekove za liječenje šećerne bolesti. Liječnik može odlučiti trebate li Vi ili dijete za vrijeme liječenja ovim lijekom uzimati manju količinu antidijetičkog lijeka.

Djeca i adolescenti

- **Cijepljenje:** Ako je moguće, u djece bi trebalo obaviti cijepljenje prema trenutno važećem kalendaru cijepljenja, prije nego se započne s uzimanjem lijeka Fubelv. Neka cjepiva, kao oralno cjepivo protiv poliomijelitisa, ne bi se trebala davati za vrijeme liječenja ovim lijekom. Obavijestite

liječnika prije nego Vi ili dijete primite bilo koje cjepivo.

Fubelv se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Fubelv se ne smije primjenjivati u djece s poliartritisom ili produljenim oligoartritisom mlađe od 2 godine, kao ni u djece s artritisom povezanim s entezitisom ili psorijatičnim artritisom mlađe od 12 godina, niti u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina.

Drugi lijekovi i Fubelv

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (uključujući sulfasalazin), čak i one koje nije propisao liječnik.

Ni Vi ni Vaše dijete **ne smijete primjenjivati** Fubelv u kombinaciji s lijekovima koji sadrže anakinru ili abatacept kao djelatnu tvar.

Trudnoća i dojenje

Fubelv se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.

Ako primite Fubelv tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije. Nadalje, jedno ispitivanje je zabilježilo više urođenih mana u slučaju kada je majka tijekom trudnoće primila etanercept u usporedbi s majkama koje nisu primile ovaj lijek ili druge slične lijekove (antagoniste TNF-a), iako nije zabilježeno o kojem se tipu prijavljenih urođenih mana radi. Drugo ispitivanje nije zabilježilo povećani rizik od urođenih mana kada je majka primala etanercept tijekom trudnoće. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti nadmašuju li koristi liječenja mogući rizik za Vaše dijete.

Obratite se svom liječniku ako želite dojit tijekom liječenja lijekom Fubelv. Važno je da prije cijepljenja djeteta obavijestite pedijatra i druge zdravstvene radnike o primjeni lijeka Fubelv tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će primjena lijeka Fubelv utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Fubelv sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Fubelv

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako smatrate da je djelovanje lijeka Fubelv prejako ili preslabo, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Primjena u odraslih

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis uključujući ankilozantni spondilitis
Uobičajena doza je 25 mg primijenjeno dva puta tjedno ili 50 mg primijenjeno jednom tjedno

injekcijom pod kožu. Međutim, liječnik može odrediti drugačiju učestalost primjene lijeka Fubelv.

Plak psorijaza

Uobičajena doza je 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Alternativno, 50 mg može biti primjenjivano dva puta tjedno 12 tjedana nakon čega slijedi 25 mg dva puta tjedno ili 50 mg jednom tjedno.

Na temelju Vašeg odgovora na liječenje liječnik će odlučiti koliko dugo trebate primjenjivati Fubelv i je li potrebno ponoviti liječenje. Ako Fubelv nema učinka na Vašu bolest ni nakon 12 tjedana, liječnik Vam može reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Primjena u djece i adolescenata

Doza i učestalost doziranja za dijete ili adolescenta ovisi o tjelesnoj težini i bolesti. Liječnik će odrediti točnu dozu za dijete i propisat će odgovarajuću jačinu etanercepta.

Fubelv se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata tjelesne težine manje od 62,5 kg.

Dostupni su drugi lijekovi koji sadrže etanercept u odgovarajućim farmaceutskim oblicima za djecu.

Za poliartritis ili produljeni oligoartritis u bolesnika u dobi od navršene 2 godine ili artritis povezan s entezitisom ili psorijatični artritis u bolesnika u dobi od navršenih 12 godina uobičajena doza je 0,4 mg etanercepta po kg tjelesne težine (do najviše 25 mg) primijenjena dva puta tjedno ili 0,8 mg etanercepta po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) primijenjena jednom tjedno.

Za psorijazu u bolesnika u dobi od navršenih 6 godina preporučena doza je 0,8 mg etanercepta po kg tjelesne težine (do najviše 50 mg) i treba se primijeniti jednom tjedno. Ako Fubelv ne utječe na stanje djeteta nakon 12 tjedana terapije, liječnik će Vam možda reći da prestanete primjenjivati ovaj lijek.

Način i put primjene

Fubelv se daje injekcijom pod kožu (supkutana primjena).

Detaljne upute kako pripremiti i ubrizgati lijek Fubelv nalaze se u dijelu 7, „Upute za uporabu”.

Nemojte miješati otopinu lijeka s drugim lijekovima.

Radi lakšeg pamćenja, može Vam pomoći vođenje dnevnika i bilježenje dana kada trebate primijeniti Fubelv.

Ako primijenite više lijeka Fubelv nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Fubelv nego što ste trebali (bilo da ste primijenili odjednom previše ili ste ga primjenjivali prečesto), odmah se savjetujte s liječnikom ili ljekarnikom. Uvijek sa sobom ponesite kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Fubelv

Ako zaboravite primijeniti dozu, trebate je primijeniti čim se sjetite, osim u slučaju kad je sljedeća predviđena doza sljedeći dan; u tom slučaju trebate preskočiti propuštenu dozu. Nakon toga nastavite s primjenom lijeka uobičajenim danima. Ako se ne sjetite sve do dana kada je na redu sljedeća doza,

nemojte primijeniti dvostruku dozu (dvije doze u jednom danu) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Fubelv

Nakon prestanka primjene lijeka Fubelv simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Ako se pojavi bilo što od sljedećeg, prestanite s ubrizgavanjem lijeka Fubelv. **Odmah obavijestite liječnika ili otidite na odjel hitne pomoći najbliže bolnice.**

- Tegobe s gutanjem ili disanjem,
- Oticanje lica, grla, šaka ili stopala.
- Osjećaj nervoze ili tjeskobe, osjećaj pulsiranja, pojava iznenadnog crvenila kože i/ili osjećaja topline
- Težak osip, svrbež ili koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe)

Ozbiljne alergijske reakcije su rijetke. Međutim, bilo koji od gore navedenih simptoma može upućivati na alergijsku reakciju na ovaj lijek, stoga je potrebno odmah zatražiti liječničku pomoć.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova, možda ćete Vi ili dijete trebati hitnu medicinsku pomoć.

- Znakovi **ozbiljne infekcije**, kao što su visoka temperatura koja može biti praćena kašljem, nedostatkom zraka, zimicom, slabošću ili toplim, crvenim, osjetljivim, bolnim područjem na koži ili zglobovima;
- Znakovi **poremećaja krvi**, kao što su krvarenje, stvaranje modrica ili bljedilo;
- Znakovi **poremećaja živaca**, kao što su utrnulost ili bockanje, poremećaji vida, bol u oku, pojava slabosti ruke ili noge;
- Znakovi **zatajenja srca** ili **pogoršanja zatajenja srca**, kao što su umor ili nedostatak zraka prilikom aktivnosti, oticanje gležnjeva, osjećaj punoće u vratu ili trbuhu, nedostatak zraka ili kašalj tijekom noći, modra boja noktiju ili usana;
- Znakovi **raka**: rak može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući kožu i krv, a mogući znakovi ovise o vrsti i lokaciji raka. Ti znakovi mogu uključivati gubitak na tjelesnoj težini, vrućicu, oteklinu (sa ili bez boli), uporan kašalj, prisutnost kvržica ili izraslina na koži;
- Znakovi **autoimune reakcije** (kada se stvaraju protutijela koja mogu oštetiti normalno tkivo u tijelu) kao što su bol, svrbež, slabost i poremećeno disanje, razmišljanje, osjet ili vid;
- Znakovi lupusa ili sindroma nalik lupusu, kao što su promjene tjelesne težine, uporan kašalj, vrućica, bol u zglobovima ili mišićima ili umor;
- Znakovi **upale krvnih žila**, kao što su bol, vrućica, crvenilo ili toplina na koži ili svrbež;

Ovo su rijetke ili manje česte nuspojave, ali su ozbiljna stanja (neka od njih ponekad mogu imati smrtni ishod). Ako se dogodi bilo što od gore navedenog, odmah obavijestite svog liječnika ili otidite

na odjel hitne pomoći u najbližoj bolnici.

Poznate nuspojave etanercepta uključuju sljedeće i prikazane su slijedom prema sve manjoj učestalosti:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Infekcije (uključujući prehlade, upalu sinusa, bronhitis, infekcije mokraćnih putova i infekcije kože); reakcije na mjestu primjene lijeka (uključujući krvarenje, stvaranje modrica, crvenilo, svrbež, bol i oticanje); (nakon prvog mjeseca liječenja više se ne pojavljuju tako često; u nekih bolesnika pojavila se reakcija na mjestu nedavne primjene injekcije); i glavobolja.

- **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

Alergijske reakcije, vrućica, osip, svrbež, nastanak protutijela na vlastito tkivo (stvaranje autoprotutijela).

- **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

Ozbiljne infekcije (uključujući upalu pluća, infekciju dubokih slojeva kože, infekciju zglobova, infekciju krvi i infekcije na različitim mjestima); pogoršanje kongestivnog zatajenja srca; smanjenje broja crvenih krvnih stanica; smanjenje broja bijelih krvnih stanica; smanjen broj neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica); nizak broj krvnih pločica; rak kože (osim melanoma); ograničeno oticanje kože (angioedem); koprivnjača (izdignute mrlje crvene ili blijede kože koje često svrbe); upala oka; psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće); upala krvnih žila koja zahvaća više organa; povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost povišenih jetrenih enzima je česta); grčevi i bol u trbuhu, proljev, gubitak težine ili krv u stolici (znakovi problema s crijevima).

- **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

Ozbiljne alergijske reakcije (uključujući izraženo lokalizirano oticanje kože i piskanje pri disanju); limfomi (vrsta raka krvi); leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž); melanom (vrsta raka kože); istodobno smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica; poremećaji živčanog sustava (s jakom mišićnom slabošću i znakovima i simptomima sličnim onima u multiploj sklerozi ili upala vidnog živca ili leđne moždine); tuberkuloza; novi nastupi kongestivnog zatajenja srca; napadaji; lupus ili sindrom nalik lupusu (simptomi mogu uključivati osip produljenog trajanja, vrućicu, bol u zglobovima i umor); osip kože koji može dovesti do teške pojave mjehura i ljuštenja kože; lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici); upala jetre izazvana reakcijom vlastitog imunskog sustava (autoimuni hepatitis; u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost je manje česta); poremećaji imunskog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (sarkoidoza); upala ili ožiljkasto zacjeljivanje pluća (u bolesnika koji ujedno primaju i terapiju metotreksatom učestalost upale ili ožiljkastog zacjeljivanja pluća je manje česta); oštećenje sićušnih filtara u Vašim bubrezima koje dovodi do slabe funkcije bubrega (glomerulonefritis).

- **Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

Zatajenje funkcije koštane srži da proizvodi ključne krvne stanice.

- **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- Karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože); Kaposijev sarkom (rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži); pretjerana aktivacija bijelih krvnih stanica povezana s upalom (sindrom aktivacije makrofaga); ponovna pojava hepatitisa B (infekcija jetre); pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (upala mišića i slabost s pratećim osipom kože).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave opažene u djece i adolescenata i njihova učestalost slične su ovima opisanim gore.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Fubelv

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i napunjenoj brizgalici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što izvadite napunjenu brizgalicu iz hladnjaka, **pričekajte približno 30 minuta kako bi otopina lijeka Fubelv u napunjenoj brizgalici postigla sobnu temperaturu**. Nemojte je zagrijavati ni na koji drugi način. Primijenite je odmah.

Fubelv se može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi do najviše 25 °C jednokratno do najdulje četiri tjedna nakon čega ga se ne smije staviti ponovo u hladnjak. Fubelv treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od četiri tjedna nakon što je izvađen iz hladnjaka. Preporučuje se zabilježiti datum kada je Fubelv izvađen iz hladnjaka i datum nakon kojega Fubelv treba baciti (do 4 tjedna od vađenja iz hladnjaka).

Vizualno pregledajte otopinu u brizgalici. Trebala bi biti bistra ili opalescentna, bezbojna ili žuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina. Ovakav izgled je normalan za Fubelv. Nemojte koristiti otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih. Ako ste zabrinuti zbog izgleda otopine, obratite se ljekarniku za pomoć.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koji više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Fubelv sadrži

- Djelatna tvar je etanercept. Jedna napunjena brizgalica sadrži 50 mg etanercepta.
- Drugi sastojci su natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, glicin, saharoza, natrijev klorid i voda za injekcije.

Kako Fubelv izgleda i sadržaj pakiranja

Fubelv je dostupan kao napunjena brizgalica koja sadrži bistru do opalescentnu, bezbojnu do žutu otopinu za injekciju.

Fubelv je dostupan u pakiranjima koja sadrže 4 ili 12 napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Proizvođač

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

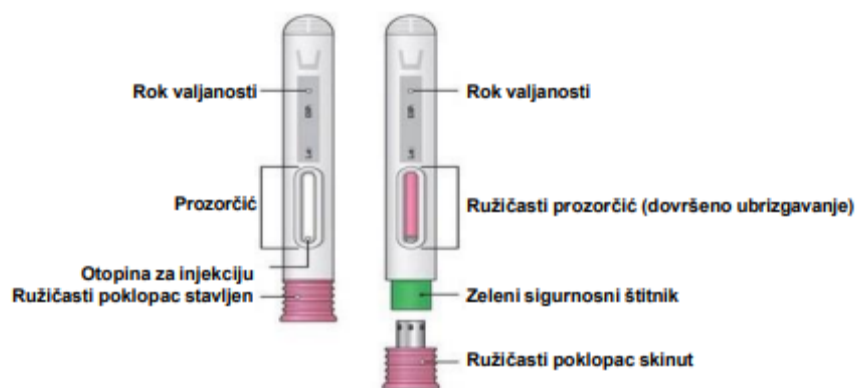
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>

7. Upute za uporabu

Pročitajte upute za uporabu prije nego počnete primjenjivati Fubelv i svaki put kada podignete na recept novo pakiranje lijeka. Upute mogu sadržavati nove informacije.

- Ne pokušavajte si sami dati injekciju, osim ako Vam liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako primijeniti injekciju.
- Nije uključeno u pakiranje:
- Jastučić natopljen alkoholom
- Jastučić gaze i flaster
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta

Dijelovi brizgalice



A. Priprema za injekciju

Pronađite dobro osvijetljenu, čistu ravnu površinu i prikupite svu potrebnu opremu.

1. Izvadite kutiju lijeka Fubelv s napunjenim brizgalicama iz hladnjaka i postavite je na ravnu radnu površinu. Izvadite jednu napunjenu brizgalicu i postavite ju na radnu površinu. Ne tresite napunjenu brizgalicu. Vratite kutiju s preostalim napunjenim brizgalicama natrag u hladnjak. Nikada ne stavljajte poklopac nazad na iglu.

Pročitajte dio 5 za upute o tome kako čuvati Fubelv. Ako imate dodatnih pitanja u vezi s čuvanjem lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za daljnje upute.

- Nemojte primjenjivati napunjenu brizgalicu nakon isteka roka valjanosti.
- Nemojte primjenjivati napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdu površinu (dijelovi unutar napunjene brizgalice mogu biti slomljeni).
- Nemojte primjenjivati napunjenu brizgalicu ako poklopac igle nedostaje ili ako nije dobro pričvršćen.

2. Pregledajte otopinu:

Pogledajte lijek kroz prozorčić za provjeru.

- Otopina lijeka bi trebala biti bistra ili opalescentna, bezbojna ili žuta i može sadržavati male bijele ili gotovo prozirne čestice proteina.
- Nemojte primjenjivati otopinu ako je obojena, zamućena ili sadrži čestice drugačije od opisanih.

3. Ostavite da lijek postigne sobnu temperaturu:

Izvadite jednu napunjenu brizgalicu iz kutije koja se čuva u hladnjaku i ostavite je na sobnoj temperaturi barem 30 minuta prije ubrizgavanja.

To je važno kako bi se lijek lakše i ugodnije ubrizgao.

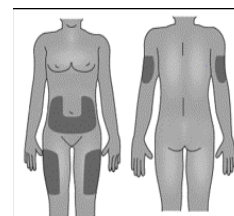
- Ne uklanjajte poklopac igle dok niste spremni za ubrizgavanje.
- Za zagrijavanje Fubelv brizgalice nemojte upotrebljavati druge izvore topline, kao što su mikrovalna pećnica ili vruća voda.

4. Odaberite mjesto za injekciju:

Napunjena brizgalicu namijenjena je za supkutanu (potkožnu) injekciju.

Treba je ubrizgati u bedro, trbuh (abdomen) ili vanjsku stranu nadlaktice (pogledajte sliku na desnoj strani).

Mijenjajte mjesto za svaku injekciju.



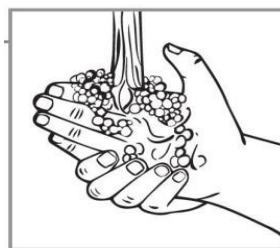
Ako ubrizgavate lijek u trbuh, odaberite mjesto koje je barem 5 cm udaljeno od pupka.

- Nemojte ubrizgavati u područja na kojima je koža crvena, tvrda, prekrivena modricama ili je osjetljiva.
- Nemojte ubrizgavati u područja na kojima ima ožiljaka ili strija.
- Ako imate psorijazu, nemojte ubrizgavati u područja kože koja su izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskasta ili na kojima ima oštećenja (lezija).

B. Koraci za ubrizgavanje

Korak 1:

Operite ruke sapunom i vodom.



Korak 2:

Obrišite kožu na odabranom mjestu za injekciju jastučićem natopljenim alkoholom.

Pogledajte dio 4. „Odaberite mjesto za injekciju” za upute o odabiru mjesta za injekciju.

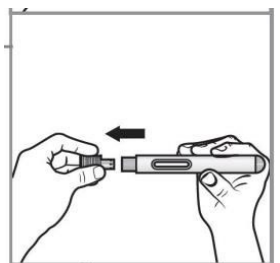
- Ne dodirujte ponovno to područje prije davanja injekcije.



Korak 3:

Povucite ravno poklopac igle i bacite ga u kućni otpad ili spremnik za odlaganje oštih predmeta.

- Nemojte zakretati ni savijati poklopac igle pri uklanjanju jer se time može oštetiti igla.
- Nikada ne stavljajte poklopac nazad na iglu.

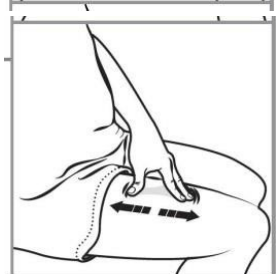


Korak 4:

Nježno rastegnite kožu na očišćenom mjestu za injekciju.

Postavite napunjenu otprilike pod kutem od otprilike 90 stupnjeva u odnosu na kožu.

- Nemojte nabirati kožu.
- Rastezanje kože stvara čvrstu površinu.

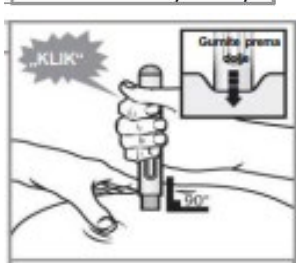


Korak 5:

Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu prema dolje na mjesto za injekciju kako biste započeli s ubrizgavanjem.

Kada započne ubrizgavanje, začut će se „klik”.

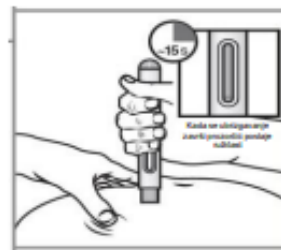
Nastavite držati napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnutu na mjestu. Začut će se „klik” po drugi put.



Korak 6:

Nakon drugog „klika” polako brojite do 15 kako biste bili sigurni da je ubrizgavanje završeno.

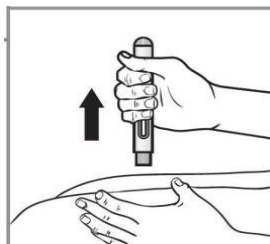
- Nemojte popuštati pritisak na mjestu injekcije prije završetka ubrizgavanja.
- Napunjenu brizgalicu tijekom ubrizgavanja nemojte pomicati.



Korak 7:

Podignite praznu brizgalicu s kože. Štitnik igle će u potpunosti pokriti iglu.

Provjerite vidite li ružičasto tijelo klipa kroz prozorčić za provjeru kako biste potvrdili da je cijela doza ubrizgana.



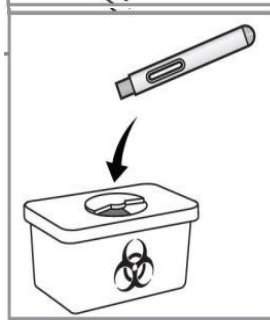
Zbrinjavanje:

Iskorištenu brizgalicu bacite u odobreni spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Upute o pravilnom zbrinjavanju napunjenog spremnika za odlaganje oštih predmeta zatražite od zdravstvenog radnika.

Spremnik za odlaganje oštih predmeta možete nabaviti u ljekarni.

- Ne bacajte spremnik za odlaganje oštih predmeta u kućni otpad.
- Ne reciklirajte.
- Spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.



C. Njega mjesta za injekciju

Ako na mjestu ubrizgavanja dolazi do krvarenja, pritisnite na to mjesto jastučić gaze.

- Ne trljajte mjesto ubrizgavanja.

Po potrebi stavite flaster na mjesto ubrizgavanja.

Ako imate bilo kakvih pitanja ili su Vam potrebne dodatne informacije, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.