

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fubelv 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Fubelv 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

25 mg etanerceptet tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

50 mg etanerceptet tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

50 mg etanerceptet tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

Az etanercept egy humán tumor nekrosis faktor receptor (p 75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Az oldat tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga, kémhatása $6,3 \pm 0,2$ pH. Az oldat ozmolalitása 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Fubelv metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritis kezelésére javallott felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) – beleértve a metotrexátot is, (ha nem ellenjavallt) – hatása nem volt megfelelő.

A Fubelv önmagában is alkalmazható a metotrexátra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való folyamatos kezelés nem alkalmas.

A Fubelv olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javallott, akik súlyos,

aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek.

A Fubelv, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarthritis (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthritis kezelésére gyermekek és serdülők esetében 2 éves kortól, akiknél a metotrexát kezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható.

Arthritis psoriatica kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a metotrexát-kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik intoleránsnak bizonyultak a metotrexátra.

Enthesitis asszociált arthritis kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknél, akiknél a szokásos kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik arra intoleránsnak bizonyultak.

Arthritis psoriatica

Aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőttekben, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerek hatása nem volt megfelelő. Az etanercept kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiailag dokumentálhatóan csökkenti a perifériális ízületi károsodás mértékét a betegség poliarticularis szimmetrikus altípusaiban szenvedő betegek esetében.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritis

Súlyos, nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MR), és nem mutattak megfelelő választ a nem-szteroid gyulladáscsökkentőkre (NSAIDs).

Plakkos psoriasis

Felnőttkori, közepesen súlyos, illetve súlyos plakkos psoriasis kezelésére azon esetben, ha más szisztémás terápiára – beleértve a ciklosporint, metotrexátot és pszoralén + UV-A fény (PUVA) alkalmazását – nem reagált, vagy az kontraindikált volt, vagy a beteg nem tolerálta (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

Krónikus, súlyos plakkos psoriasis kezelésére gyermekeknél és serdülőknél 6 éves kortól abban az esetben, ha más szisztémás terápia vagy fényterápia nem volt megfelelő, vagy a beteg nem tolerálta.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Csak olyan szakorvos javasolhatja a Fubelv-et, illetve gondolhatja a Fubelv-terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis, a juvenilis idiopathiás arthritis, az arthritis psoriatica, a spondylitis

ankylopoetica, a nem radiológiai axiális spondyloarthritis, a plakkos psoriasis, illetve a gyermekkori plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A Fubelv-vel kezelt betegeknek egy betegkártyát kell kapniuk.

A Fubelv 25 mg-os és 50 mg-os hataserősségben kapható.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg etanercept. Heti egy alkalommal 50 mg is adható, amely biztonságosnak és hatásosnak bizonyult (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica és nem radiológiai axiális spondyloarthritis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept.

A rendelkezésre álló adatok fenti indikációk mindegyikénél arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában a kezelés megkezdését követő 12 héten belül jelentkezik. Alaposan meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnél, akinél a válasz nem jelenik meg ebben az időintervallumban.

Plakkos psoriasis

Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg vagy heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept. Alternatívaként heti két alkalommal 50 mg adható legfeljebb 12 hétig, amelyet követően, ha szükséges, hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg dózis adandó. A Fubelv-kezelést a remisszió eléréséig, legfeljebb 24 hétig kell folytatni. Néhány felnőtt betegnél 24 hétnél tovább tartó folyamatos kezelés lehet megfelelő (lásd 5.1 pont). A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást. Ha a Fubelv-kezelés újraindítása szükséges, a fenti terápiás útmutatót kell követni. A dózis heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg legyen.

Különleges betegcsoportok

Vese- és májkárosodás

Dózismódosítás nem szükséges.

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges. A terápiás dózison nem szükséges változtatni, az alkalmazás módja és az adagolás megegyezik a 18–64 év közötti betegekével.

Gyermekek és serdülők

A Fubelv kizárólag 25 mg-os előretöltött fecskendő, 50 mg-os előretöltött fecskendő és 50 mg-os előretöltött injekciós toll formájában kapható.

Ezért a Fubelv nem adható olyan gyermekgyógyászati betegeknek, akiknek egy teljes 25 mg-os vagy 50 mg-os dózisonál kisebb adagra van szükségük. A teljes 25 mg-tól vagy 50 mg-tól eltérő dózist igénylő gyermekgyógyászati betegek nem kaphatnak Fubelv-et. Másféle adagolási igény esetén olyan egyéb etanercept tartalmú készítményeket kell alkalmazni, amelyek lehetővé teszik az adott adagolást.

Az etanercept adagolása gyermek- és serdülőkorú betegek számára a testtömegtől függ. A 62,5 kg-nál kisebb testtömegű betegek adagját a por és oldószer oldatos injekcióhoz vagy a por oldatos injekcióhoz készítmény alkalmazásával mg/ttkg alapján számolva kell pontosan meghatározni (lásd lentebb az indikációk szerinti adagolást). A 62,5 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek adagját a fix dózist tartalmazó előretöltött fecskendőből vagy előretöltött injekciós tollból lehet beadni.

Az etanercept biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Az ajánlott adag 0,4 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 25 mg Fubelv) heti kétszeri alkalmazása bőr alá adott injekció formájában úgy, hogy a dózisok között mindig 3-4 nap teljen el, vagy 0,8 mg/ testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer. A kezelés abbahagyása megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 4 hónap után nem mutatnak választ.

Egy 10 mg-os injekciós üveg kiszerelés megfelelőbb lehet juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 25 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél történő alkalmazásra.

2–3 éves korú gyermekek körében formális klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor betegregiszterből származó, korlátozott számú biztonságossági adatok arra utalnak, hogy a biztonságossági profil 2–3 éves korú gyermekeknél hasonló, mint amit felnőtteknél és 4 éves vagy annál idősebb gyermekeknél tapasztaltak heti 0,8 mg/ttkg subcutan beadott dózis mellett (lásd 5.1 pont).

Általánosságban véve az etanerceptnek 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében juvenilis idiopathiás arthritis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori plakkos psoriasis (6 éves korban és a fölött)

Az ajánlott adag 0,8 mg/testtömegkg (dózisonként legfeljebb 50 mg) heti egyszeri alkalmazása legfeljebb 24 héten keresztül. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknél, akik 12 hét után sem mutatnak javulást.

Ha a Fubelv-vel történő újbóli kezelés javallott, akkor a fenti kezelési időtartamra vonatkozó útmutatást kell követni. A dózisonak 0,8 mg/testtömegkg-nak (dózisonként legfeljebb 50 mg) kell lennie, hetente egyszer.

Általánosságban véve az etanerceptnek 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében plakkos psoriasis indikációban nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Fubelv-et subcutan kell alkalmazni (lásd 6.6 pont).

A beadásra vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Használati útmutató”. A nem szándékolt adagolási vagy ütemezési eltérésekre – így például a kihagyott dózisokra – vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztató 3. pontjában találhatók.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szepszis vagy szepszis kockázata.

Nem kezdhető Fubelv-kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn – ideértve a krónikus, illetve helyi fertőzéseket is.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerkészítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Fertőzések

A betegeknél a Fubelv-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezése után vizsgálni kell a fertőzések meglétét, figyelembe véve, hogy az etanercept átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 70 óra (7 órától 300 óráig terjedően).

Súlyos fertőzéseket, szepszist, tuberkulózist és oportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket, listeriosist és legionellosist jelentettek az etanercept alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 pont).

Ezeket a fertőzéseket baktériumok, mycobacteriumok, gombák, vírusok és paraziták (köztük protozoonok) okozták. Néhány esetben, különösen a gombafertőzéseket és más oportunist fertőzéseket nem ismerték fel, ami a megfelelő kezelés kései elkezdéséhez, és olykor halálhoz vezetett. A betegeknél fertőzések keresésekor figyelembe kell venni a releváns oportunist fertőzés (például az endémiás mycosisok expozíciójának) kockázatát.

Azok a betegek, akiknél a Fubelv-kezelés mellett friss fertőzést észlelnek, szoros megfigyelést igényelnek. Súlyos fertőzések esetében a Fubelv-terápiát haladéktalanul meg kell szakítani. Az etanercept hatásosságát és biztonságosságát krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az orvosnak a Fubelv-terápiát alaposan mérlegelnie kell olyan betegek esetében, akiknél rekurrens vagy krónikus fertőzések figyelhetők meg, vagy olyan alapbetegség esetén, mely hajlamossá teheti a beteget további fertőzésekre, ilyen például az előrehaladott vagy rosszul kontrollált diabetes mellitus.

Tuberkulózis

Etanercepttel kezelt betegeknél aktív tuberkulózisos eseteket jelentettek, beleértve a miliáris tuberkulózist és az extrapulmonális tuberkulózist.

A Fubelv-kezelés megkezdése előtt minden betegnél vizsgálni kell mind az aktív, mind az inaktív („látens”) tuberkulózis meglétét. A kivizsgálásnak ki kell terjednie arra, hogy a beteg személyes kórtörténetében szerepel-e tuberkulózis, illetve arra, hogy korábban kerülhetett-e kapcsolatba tuberkulózissal a beteg, valamint a korábbi és / vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiára. Minden betegnél megfelelő szűrővizsgálatok, mint a tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen, elvégzése szükséges (a helyi ajánlások alkalmazhatók). Javasolt ezen vizsgálati eredmények feltüntetése a betegkártyán. A felírást végző orvosokat figyelmeztetni kell az ál-negatív tuberkulin bőrteszt-eredmények lehetséges kockázatára, különösen súlyos betegségben szenvedő vagy immunhiányos személyeknél.

Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető Fubelv-kezelés. Inaktív („látens”) tuberkulózis diagnózis esetén a Fubelv-kezelés megkezdése előtt a látens tuberkulózis kezelését el kezdeni a megfelelő tuberkulózis-ellenes terápiával, a helyi ajánlásoknak megfelelően. Ebben az esetben a Fubelv-terápia előny-kockázat arányát alapos gondossággal kell mérlegelni.

Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy amennyiben a Fubelv-kezelés során vagy a kezelés után tuberkulózisra utaló jelek / tünetek (például tartós köhögés, fogyás / súlyvesztés, hőemelkedés) jelentkeznek, kérjen orvosi segítséget.

Hepatitis B reaktiválódása

A korábban hepatitis B vírussal (HBV) fertőződött, és egyidejűleg TNF-antagonistákat, köztük etanerceptet kapó betegeknél a hepatitis B reaktiválódását jelentették. Ezek között voltak olyan jelentések is, ahol anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeknél reaktiválódott a hepatitis B. A Fubelv-kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a HBV-fertőzést. A Fubelv-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV fertőzés tekintetében vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés vizsgálati eredménye pozitív, hepatitis B kezelésében jártas orvossal történő konzultáció javasolt. Óvatosság szükséges olyan betegek Fubelv-vel történő kezelése során, akik korábban HBV-vel fertőződtek. Ezeknél a betegeknél a terápia alatt végig, majd több hétig a terápia befejezése után is figyelemmel kell kísérni az aktív HBV-fertőzés jeleinek és tüneteinek kialakulását. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a HBV-vel fertőződött betegek antivirális kezelésével párhuzamosan folytatott TNF-antagonista terápiáról. Azoknál a betegeknél, akiknél kialakul a HBV-fertőzés, a Fubelv-et le kell állítani, és hatékony antivirális terápiát és megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Hepatitis C súlyosbodása

Etanercepttel kezelt betegek esetében a hepatitis C súlyosbodásáról számoltak be. A Fubelv-t óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében hepatitis C szerepel.

Egyidejű kezelés anakinrával

Az etanercepttel és az anakinrával történő egyidejű kezelés fokozza a súlyos fertőzések és a neutropenia kockázatát az etanercept monoterápiához képest. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így a Fubelv és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és az etanercept egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Allergiás reakciók

Az etanercept adásával kapcsolatosan gyakran jelentettek allergiás reakciókat. Az allergiás reakciók között szerepel angioödéma és csalánkiütés, valamint előfordultak súlyos reakciók. Amennyiben súlyos allergiás vagy anaphylaxiás reakciót észlelnek, a Fubelv-kezelés használatát azonnal fel kell függeszteni, és a megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunszuppresszió

TNF-antagonista terápia során, így etanercept-kezelésnél lehetséges, hogy a TNF gyulladást közvetítő, illetve a cellularis immunválaszt moduláló szerepe miatt a kezelés hatással van a szervezet fertőzésekkel és malignus betegségekkel szembeni védekezőképességére. Rheumatoid arthritisben szenvedő, etanercepttel kezelt 49 felnőtt beteg esetében végzett vizsgálat során nem találtak bizonyítékot a késői típusú hypersensitivitas, valamint az immunglobulinok szintjének csökkenésére, továbbá az effektor sejtpopuláció számának változására.

Két juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő beteg esetében varicella-fertőzés lépett fel, és aszeptikus meningitis jelei és tünetei jelentkeztek, amelyek szövődménymentesen meggyógyultak. Varicella fertőzésnek különösen kitett betegek esetében a Fubelv-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, és mérlegelni kell a profilaktikus varicella zoster immunglobulin-kezelést.

Az etanercept biztonságosságát és hatásosságát immunszuprimált állapotban lévő betegek esetében nem vizsgálták.

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

Szolid és haematopoeticus malignitások (kivéve a bőrrákot)

A forgalomba hozatal után különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és a tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.8 pont).

A TNF-gátlókkal végzett, kontrollos klinikai vizsgálatok során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észlelték lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő, és a placebóval kezelt betegek utánkövetése is rövidebb ideig tartott, mint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeké. TNF-gátlókkal kezelt betegeknél leukaemia kialakulásának eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követő időszakban. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és leukaemia kialakulásának szempontjából alapvetően veszélyeztetettebbek azok a rheumatoid arthritisben szenvedő betegek, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más haematopoieticus vagy szolid malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a TNF-gátlókkal végzett terápia elkezdésének megfontolásakor, ha a beteg kórtörténetében malignus betegség szerepel, illetve malignus betegség fellépését követően a terápia folytatásának megfontolásakor.

A forgalomba hozatalt követő időszakban TNF-gátlókkal, köztük etanercepttel kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkorban) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) – olykor halálos kimenetelű – malignus betegségek kialakulásáról számoltak be. Az esetek körülbelül felében lymphoma lépett fel. A többi esetben különböző malignitások alakultak ki, beleértve olyan ritka malignus betegségeket is, amelyek tipikusan az immunszuppresszióval állnak összefüggésben. TNF-gátlókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél nem zárható ki malignitások kialakulásának kockázata.

Bőrrák

Melanotikus és a nem melanotikus bőrrákot (non-melanoma skin cancer – NMSC) jelentettek TNF-antagonistával, köztük etanercepttel kezelt betegeknél. A forgalomba hozatalt követően etanercepttel kezelt betegeknél rendkívül ritka esetekben Merkel-sejtes carcinomát jelentettek. Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnél, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkezőknél.

A klinikai vizsgálatok eredményeit együttesen vizsgálva több esetben fordult elő amelanotikus bőrrák az etanerceptet kapó betegeknél, mint a kontroll-csoportban, különösen a psoriasis miatt kezelt betegeknél.

Védőoltások

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható Fubelv-vel egyidőben. Nincsenek rendelkezésre álló adatok etanercepttel kezelt betegeknek adott élő kórokozót tartalmazó oltóanyag által közvetett módon okozott fertőzéssel kapcsolatban. Egy kettős vak, placebokontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban az arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek közül 184 a 4. héten egy multivalens pneumococcus polyszacharid vakcinát is kapott. Ebben a vizsgálatban a legtöbb etanercepttel kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg képes volt a pneumococcus polyszacharid vakcina elleni hatékony B-sejtes immunválasz kifejtésére, de a titerek együttesen kissé alacsonyabbak voltak, és néhány beteg esetében a titer kétszerese volt az etanercepttel nem kezelt betegekéhez viszonyítva. Ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Autoantitest-képződés

A Fubelv terápia autoimmun autoantitestek képződését eredményezheti (lásd 4.8 pont).

Hematológiai reakciók

Etanercepttel kezelt betegekben ritkán pancytopenia, igen ritkán aplasticus anaemia (esetenként fatális kimenetellel) fordult elő. Ha az anamnézisben vérképtérítés szerepel, a Fubelv-kezelést különös körülményekkel kell folytatni. Fel kell hívni a betegek vagy szülők/gondozók figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvosához, ha vérképtérítésre vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel (például állandó láz, torokgyulladás, vérzés és sápadtság). Az ilyen beteget sürgősen ki kell vizsgálni, beleértve a teljes vérképet is. Véreképtérítés fennállása esetén a Fubelv-kezelést fel kell függeszteni.

Neurológiai megbetegedések

Az etanercept-kezelés során ritkán központi idegrendszeri demyelinisatiós elváltozást jeleztek (lásd 4.8 pont). Ezen felül ritkán perifériás demyelinisatiós polyneuropathiákat jelentettek (köztük Guillain – Barré-szindrómát, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát, demyelinisatiós polyneuropathiát és multifocalis motoros neuropathiát). Bár sclerosis multiplexben szenvedő betegek etanercept-kezelésével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat nem végeztek, más TNF antagonistákkal sclerosis multiplexben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban a betegség aktivitásának fokozódását tapasztalták. Korábbi vagy meglévő demyelinisatiós elváltozásban, illetve azok esetében, akiknek fokozott kockázatuk van demyelinisatiós betegség kialakulására, a neurológiai vizsgálatot is figyelembe véve, az előny/kockázat alapos mérlegelése után lehet Fubelv-kezelést indítani.

Kombinációs terápia

Egy két évig tartó rheumatoid arthritises betegek körében végzett kontrollos klinikai vizsgálatban az etanercept és a metotrexát kombinációja nem eredményezett a biztonságosságot érintő, nem várt eseményt, és az etanercept biztonságossági profilja metotrexáttal kombinációban adva megegyezett az etanercept-, illetve metotrexát monoterápiával végzett klinikai vizsgálatokban jelentettekkel. A kombináció biztonságosságát bizonyító hosszútávú klinikai vizsgálatok folyamatban vannak. Az etanercept és más bázisterápiás készítmények (DMARD) kombinációjának hosszú távú biztonságossága nem igazolt.

Az etanercept alkalmazását egyéb szisztémás kezeléssel vagy fototerápiával kombinációban nem tanulmányozták psoriasisban.

Vese- és májkárosodás

Farmakokinetikai adatok (lásd 5.2 pont) szerint nem szükséges a terápiás dózis megváltoztatása vese- vagy májkárosodásban szenvedők esetében, ugyanakkor ilyen betegeknél kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség (congestiv szívelégtelenség)

A pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az orvosoknak körültekintően kell eljárniuk a Fubelv alkalmazásakor. Egyes forgalomba hozatal utáni jelentések az etanerceptet kapó betegeknél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be, azonosítható kiváltó tényezőkkel vagy azok nélkül. Ritkán (<0,1%) beszámoltak a pangásos szívelégtelenség új eseteinek kialakulásáról, köztük olyan betegeknél jelentkező pangásos szívelégtelenségről, akiknél nem volt

ismert korábbi cardiovascularis megbetegedés. Ezeknek a betegeknek egy része 50 évesnél fiatalabb volt. A hatásosság hiánya miatt idő előtt fejeződött be az a két nagy klinikai vizsgálat, amely az etanerceptnek a pangásos szívelégtelenség kezelésére irányuló alkalmazását értékelte. Bár nem bizonyított, de a két vizsgálat egyikének adatai arra utalnak, hogy az etanercepttel kezelt betegeknek lehetséges tendencia mutatkozik a pangásos szívelégtelenség romlására.

Alkoholos hepatitis

Egy II. fázisú, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban 48 kórházi kezelés alatt álló, közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő beteget kezeltek etanercepttel vagy placebóval. Az etanercept nem volt hatásos, és az etanercepttel kezelt betegeknek 6 hónap után jelentősen magasabb volt a halálozási arány. Ennek következtében a Fubelv nem használható az alkoholos hepatitis kezelésére. A kezelőorvosnak fokozott elővigyázatossággal kell a Nepaxto-t alkalmaznia olyan betegeknek, akik közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvednek.

Wegener-granulomatosis

Egy placebokontrollos vizsgálat szerint, ahol 89 felnőtt beteget az alapkezelés mellett (amely magába foglalta a ciklofoszfamidot vagy metotrexátot és glükokortikoidokat) 25 hónapig (medián időtartam) etanercepttel is kezeltek, az etanercept nem bizonyult hatásosnak a Wegener-granulomatosis kezelésében. Azoknál a betegeknek, akik etanercept-kezelésben részesültek, lényegesen magasabb volt a különböző típusú, nem bőrhöz kapcsolódó malignitások előfordulása, mint a kontroll-csoport esetében. A Fubelv nem javasolt a Wegener-granulomatosis kezelésére.

Hypoglykaemia diabetes miatt kezelt betegeknek

Diabetes miatt kezelt betegeknek az etanercept-terápia megkezdését követően hypoglykaemiáról számoltak be, ami az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelte.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában végzett III. fázisú vizsgálatokban összességében nem volt különbség az etanerceptet kapó 65 évesnél idősebb betegek és a fiatalabb betegek között a nemkívánatos események, a súlyos nemkívánatos események és a súlyos fertőzések tekintetében. Ugyanakkor idős betegek kezelésekor körültekintéssel kell eljárni, és különös figyelmet kell fordítani a fertőzések előfordulására.

Gyermekek és serdülők

Védőoltások

Javasolt, hogy amennyiben lehetséges, a gyermekgyógyászati betegek részére – összhangban az aktuális immunizálási szabályokkal – a szükséges védőoltásokat az etanercept-terápia bevezetése előtt adják be (lásd fentebb a Védőoltások című részt).

A Fubelv nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejű kezelés anakinrával

Az etanercepttel és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek gyakoribb előfordulását figyelték meg, mint a csak etanercepttel, illetve csak anakinrával kezelt betegeknél (korábbi adatok).

Ezen túlmenően egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, amelyben az etanercepttel és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia gyakoribb előfordulását figyelték meg, mint a csak etanercept-terápiát kapó betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az etanercept és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyt, így alkalmazása nem ajánlott.

Egyidejű kezelés abatacepttel

Klinikai vizsgálatokban az abatacept és az etanercept egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyt, így alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Egyidejű kezelés szulfaszalazinnal

Abban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dózisu szulfaszalazint és etanerceptet is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak etanerceptet vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert. A szulfaszalazinnal kombinált kezelés mérlegeléskor az orvosnak elővigyázatosnak kell lennie.

Nincs interakció

A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölcsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfaszalazint), nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókcal és metotrexáttal sem. Lásd a 4.4 pont vakcinációval kapcsolatos tanácsait.

Nem figyeltek meg klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszer-interakciót a metotrexáttal, digoxinnal vagy warfarinnal végzett vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek meg kell fontolniuk a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a Fubelv-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

Terhesség

A patkányokon és nyulakon végzett fejlődés-toxicitási vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Az etanerceptnek a terhesség kimenetelére kifejtett hatásait két obszervációs kohorszvizsgálatban tanulmányozták. Az egyik obszervációs vizsgálatban nagyobb gyakorisággal fordultak elő jelentős veleszületett rendellenességek azon terhességek esetében, amelyekben az anya az első trimeszter alatt etanerceptet kapott ($n < 370$), összehasonlítva mindazon terhességekkel, amelyekben az anya nem kapott sem etanerceptet, sem egyéb TNF-antagonistát ($n = 164$) (korrigált esélyhányados 2,4, 95%-os CI: 1,0-5,5). A jelentős veleszületett rendellenességek típusai megfeleltek az általános populációban leggyakrabban jelentetteknek, nem azonosítottak konkrét mintázatot a rendellenességek típusai tekintetében. Nem észlelték a spontán vetélés, a halvaszületés, a koraszülés vagy a terhesség során bekövetkező kisfokú malformatio

előfordulási gyakoriságának változását. Egy másik obszervációs, több országot felölelő regisztervizsgálatban, amelyben a terhesség első 90 napja során etanercepttel kezelt nőknél ($n = 425$) és nem biológiai szerrel kezelt nőknél ($n = 3497$) hasonlították össze a terhesség nemkívánatos kimeneteleinek kockázatát, nem figyelték meg a jelentős ek fokozott kockázatát (esélyhányados [OR] = 1,22, 95%-os CI: 0,79-1,90; korrigált OR = 0,96, 95%-os CI: 0,58-1,60 ország, anyai betegség, paritás, anyai életkor és a terhesség korai szakaszában való dohányzás alapján korrigálva). Ez a vizsgálat a minor veleszületett rendellenességek, a koraszülés, a halvaszületés, illetve az első életévben bekövetkező fertőzések kockázatának emelkedését sem mutatta azoknál a csecsemőknél, akiket a terhesség alatt etanercepttel kezelt nők hoztak világra. A Fubelv terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha egyértelműen szükséges.

Az etanercept átjut a placentán, és a terhesség alatt etanercepttel kezelt nőbetegek gyermekeinek szérumában kimutatható volt az etanercept. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert, de a gyermekek azonban fokozott fertőzésveszélynek lehetnek kitéve. Általában nem javasolt élő vakcinát adni a csecsemőknek az anya utolsó Fubelv adagjának beadásától számított 16 héten belül.

Szoptatás

Laktáló patkányoknál subcutan beadás után az etanercept kiválasztódott az anyatejbe, és kimutatható volt az újszülött szérumában is. A szakirodalomból származó korlátozott információk szerint az etanercept alacsony koncentrációban kimutatható a humán anyatejben. Az etanercept szoptatás alatti alkalmazása megfontolható, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Bár a szoptatott csecsemőt érő szisztémás expozíció várhatóan alacsony, mivel az etanercept nagyrészt lebomlik a gastrointestinalis rendszerben, a szoptatott csecsemők szisztémás expozíciójával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Ezért, ha az anya etanerceptet kap, az élő kórokozót tartalmazó vakcinák (például BCG) szoptatott csecsemőknek történő beadása a szoptatás abbahagyása után 16 héttel vehető fontolóra (vagy korábban, amennyiben a csecsemő szérumából az etanercept nem kimutatható).

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és postnatalis toxicitásával, az etanercept fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az etanercept nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (mint például a szúrás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, viszketés, kivörösödés és vérzés), fertőzések (mint például a felső légúti fertőzések, bronchitis, a húgyhólyag fertőzései és bőrfertőzések), fejfájás, allergiás reakciók, autoantitestek kialakulása, viszketés és láz.

Az etanercept esetén súlyos mellékhatásokat is jelentettek. A TNF-antagonisták, mint az etanercept, befolyásolják az immunrendszert és alkalmazásuk befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel és a

daganatokkal szembeni védekezését. Súlyos fertőzés etanercepttel kezelt 100 betegből kevesebb mint 1-nél jelentkezik. Halálos kimenetű és az életet veszélyeztető fertőzéseket és szepszist jelentettek. Az etanercept alkalmazása mellett különböző malignus daganatokat is jelentettek, beleértve az emlőrákot, a tüdőrákot, a bőrrákot és a nyirokcsomók daganatait (lymphoma). Súlyos hematológiai, neurológiai és autoimmun reakciókat is jelentettek. Ezek közé tartoznak a pancytopenia ritka esetei és az aplasztikus anaemia nagyon ritka esetei. Ritkán centrális és nagyon ritkán perifériás demielinizációs elváltozásokat figyeltek meg az etanercept alkalmazása mellett. Ritkán lupust, lupussal társuló elváltozásokat és vasculitist jelentettek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája a felnőtteknél végzett klinikai vizsgálatok eredményein és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokon alapul.

A szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások gyakorisági sorrend (az adott mellékhatást feltehetően megtapasztaló betegek száma) szerint kerülnek felsorolásra a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥1/10	Gyakori ≥1/100 – <1/10	Nem gyakori ≥1/1000 – <1/100	Ritka ≥1/10 000 – <1/1000	Nagyon ritka <1/10 000	Nem ismert (a gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazitafertőzése k	Fertőzés (köztük felső légúti fertőzés, bronchitis, cystitis, bőrfertőzés)*		Súlyos fertőzés (köztük pneumonia, cellulitis, bakteriális arthrititis, szepszis és parazitafertőzés) *	Tuberkulózis, opportunist fertőzés (beleértve az invazív gomba-, protozoon-, bakteriális, atípusos mycobacterialis, vírusos fertőzéseket és a legionellát)*		A hepatitis B reaktíválódása, listeria
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Amelanoticus bőrrák* (lásd 4.4 pont)	Malignus melanoma (lásd 4.4 pont), lymphoma, leukaemia,		Merkel-sejtes carcinoma (lásd 4.4 pont), Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, neutropenia	Pancytopenia*	Aplasztikus anaemia *	Haematophagiás histiocytosis (makrofág aktivációs szindróma)*
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Allergiás reakciók (lásd „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei” című részt), autoantitest képződés*	Vasculitis (beleértve az antineutrophil cytoplasma- antitest pozitív vasculitist is)	Súlyos allergiás/ anaphylaxiás reakciók (többek közt angioödéma, bronchospasmus), sarcoidosis		Dermatomyositis tüneteinek rosszabbodása

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥1/10	Gyakori ≥1/100 – <1/10	Nem gyakori ≥1/1000 – <1/100	Ritka ≥1/10 000 – <1/1000	Nagyon ritka <1/10 000	Nem ismert (a gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás			A központi idegrendszer demyelinisatiós eseményei, amelyek sclerosis multiplexre vagy helyi demyelinisatióra (például látóideg- gyulladás és myelitis transversalis) utalnak (lásd 4.4 pont), perifériás demyelinisatiós események, beleértve a Guillain- Barré szindrómát, a krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathiát és a multifocalis motoros neuropathiát is (lásd 4.4 pont), görcsök		Idegrendszeri betegségek és tünetek
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Uveitis, scleritis			
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek			Pangásos szívelégtelenség súlyosbodása (lásd 4.4 pont)	Újonnan megjelenő pangásos szívelégtelenség (lásd 4.4 pont)		Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrozist is)*		
Emésztőrendszeri			Gyulladásos			

Szervrendszer	Nagyon gyakori ≥1/10	Gyakori ≥1/100 – <1/10	Nem gyakori ≥1/1000 – <1/100	Ritka ≥1/10 000 – <1/1000	Nagyon ritka <1/10 000	Nem ismert (a gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
betegségek és tünetek			bélbetegség			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Emelkedett májenzimszintek*	Autoimmun hepatitis*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Viszketés, kiütés	Angioödéma, psoriasis (beleértve az új előfordulást vagy állapotromlást és a pustularis formát is, elsődlegesen a tenyéren és a talpon), csalánkiütés, psoriasis-szerű kiütés	Stevens– Johnson- szindróma, cutan vasculitis (beleértve a hypersensitivitas vasculitist), erythema multiforme, lichenoid reakciók	Toxikus epidermalis necrolysis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Cutan lupus erythematosus, subacut cutan lupus erythematosus, lupus-szerű szindróma		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				Glomerulonephritis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadási helyének reakciói (köztük vérzés, véraláfutás, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat)*	Pyrexia				

* Lásd alább, az Egyes kiválasztott mellékhatások leírása című részt.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Malignitások és lymphoproliferatív kórképek

A megközelítően 6 évig tartó vizsgálatok során a 4114 etanercepttel kezelt, köztük 2 évig aktív kontrollos vizsgálatban 231 etanercept-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritises beteg között 129 esetben észlelték különféle típusú, új malignus betegség kifejlődését. Ez az arány és incidencia megfelel a populációs vizsgálatok adatai alapján várható értékeknek. A 240 etanercepttel kezelt arthritis psoriaticában szenvedő beteg bevonásával készült, és megközelítőleg 2 évig tartó klinikai vizsgálatok eredményei összesen 2 malignitás kialakulásáról számoltak be. A több mint két évig tartó klinikai vizsgálatoknál 351 spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből 6 etanercepttel kezelt beteg esetében számoltak be malignitásról. Az etanercepttel kettős vak és nyílt elrendezésű vizsgálatokban 2,5 évig terjedő időtartamban kezelt, egy 2711 plakkos psoriasisos betegből álló csoportban 30 malignus betegséget és 43 amelanoticus bőrrákot jelentettek.

Klinikai vizsgálatok során összesen 18 lymphomás megbetegedést jelentettek egy 7416 rheumatoid arthritisen, arthritis psoriaticában és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegből álló csoportban, akiket etanercepttel kezelték.

A forgalomba hozatal után különböző malignitásokról (ideértve az emlő- és tüdőcarcinomát, valamint a lymphomát) érkeztek jelentések (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók

Az etanercepttel kezelt rheumás betegek és a placeboterápia összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy az etanercepttel kezelt betegek esetében az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók incidenciája szignifikánsan magasabb volt (36%), mint azoknál, akik placebokezelésben (9%) részesültek. Az injekció beadása során észlelt reakciók rendszerint a kezelés első hónapjában jelentkeztek. Az átlagos időtartam hozzávetőlegesen 3-5 nap volt. A legtöbb beadást követő helyi reakció nem igényelt kezelést az etanercept csoportban, akiket mégis gyógyszeres kezelésnek vetettek alá, többségében lokális készítményeket, mint kortikoszteroidot vagy orális antihisztaminokat kaptak. Ezen kívül néhány beteg esetében bőrreakció-memória jelentkezett, melyet a legújabb beadási hely és egy korábbi beadási hely területén szimultán jelentkező beadást követő helyi reakció jellemez. Ezek a reakciók általában átmenetinek bizonyultak, és nem igényeltek gyógyszeres kezelést.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegek körében végzett kontrollos vizsgálatokban a kezelés első 12 hetében az etanercepttel kezelt betegek kb. 13,6%-ánál alakult ki helyi reakció az injekció beadásának helyén, szemben a placebóval kezeltéknél megfigyelt 3,4%-kal.

Súlyos fertőzések

A placebokontrollos vizsgálatok nem mutattak magasabb incidenciát a súlyos fertőzések (halálos, életveszélyes, kórházi ápolást vagy intravénás antibiotikum kezelést igénylő események) esetében. Az etanercepttel maximum 48 hónapig kezelt rheumatoid arthritises betegek 6,3%-ánál lépett fel súlyos fertőzés. Ezek közé tartoztak: tályog (különböző helyeken), bacteriaemia, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarrhoea, diverticulitis, endocarditis (feltételezett), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, lábszárfekély, szájfertőzés, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonia, pyelonephritis, szepszis, septicus arthritis, sinusitis, bőrfertőzés, bőrfekély, húgyúti fertőzés, vasculitis és sebfertőzés. A kétéves aktív kontrollos vizsgálatban, ahol a betegek csak etanercept, csak metotrexát, vagy etanercept és metotrexát kombinációs kezelésben részesültek, a súlyos fertőzések gyakorisága az egyes csoportokban hasonló volt. Mindazonáltal nem lehet kizárni, hogy az etanercept kombinációja metotrexáttal a fertőzések gyakoriságának emelkedésével járhat együtt.

A plakkos psoriasis miatt etanercepttel és placebóval kezelt betegek fertőződési aránya között nem mutattak ki különbséget a maximum 24 hétig tartó placebokontrollos vizsgálatokban. Az etanercepttel kezelt betegek esetében megfigyelt súlyos fertőzések között előfordult cellulitis, gastroenteritis,

pneumonia, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, Streptococcus okozta fascitis, myositis, szeptikus sokk, diverticulitis és tályog. A kettős vak és nyílt elrendezésű arthritis psoriatica vizsgálatokban egy beteg esetében jelentettek súlyos fertőzést (pneumoniát).

Az etanercept-kezelés kapcsán leírtak súlyos és fatális fertőzéseket. A jelentett patogének baktériumok, mycobaktériumok (tuberculosis is), vírusok és gombák voltak. Ezek közül néhány az etanerceptterápia kezdetét követő néhány héten belül jelentkezett a rheumatoid arthritis mellett fennálló, arra hajlamosító betegségben (például diabetes mellitus, pangásos szívelégtelenség, aktív vagy krónikus fertőzések a kórtörténetben) szenvedőkön (lásd 4.4 pont). Igazolt szépszisben a Fubelv-kezelés fokozhatja a betegek mortalitását.

Az etanercepttel kapcsolatban opportunistá fertőzések jelentettek, beleértve az invazív gomba-, parazita- (köztük protozoon-), vírusos (köztük herpes zoster), valamint bakterális (köztük Listeria és Legionella) és atípusos mycobacterialis fertőzéseket is. Klinikai vizsgálatokból származó összesített adatok szerint az opportunistá fertőzések teljes incidenciája 0,09% volt a 15 402, etanerceptet kapó betegnél. Az expozíció-korrigált arány 0,06 esemény/100 betegév volt. A forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján a világszerte jelentett opportunistá fertőzések körülbelül fele invazív gombafertőzés volt. A leggyakrabban jelentett invazív gombafertőzések között a *Candida*, a *Pneumocystis*, az *Aspergillus* és a *Histoplasma* szerepelt. Azoknál a betegeknek, akiknél opportunistá fertőzés alakult ki, a halálos kimenetelért az esetek több mint a felében az invazív gombafertőzések tehetők felelőssé. A halálos kimenetelű jelentett eset többsége *Pneumocystis* pneumoniás, aspecifikus szisztémás gombafertőzésben és aspergillosisban szenvedő betegeknek történt (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A felnőtt betegeknek a kezelés során különböző időpontokban szerológiai vizsgálatokat végeztek autoantitestek kimutatására. Azoknak a rheumatoid arthritises betegeknek az aránya, akiknél az antinukleáris antitest titer (ANA) a vizsgált periódus alatt vált pozitívvá ($\geq 1:40$) magasabb volt az etanercepttel kezelt (11%), mint a placebocsoportban (5%). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a vizsgált időtartam alatt a radioimmunoassay-vel meghatározott kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá vált, szintén magasabb volt az etanercept csoportban (15%), mint a placebocsoportban (4%). A kettősszálú DNS-elleni antitest titer pozitívvá válását *Crithidia luciliae* assay-ben is gyakrabban észlelték az etanercepttel kezelt csoportban (3%), mint a placebocsoportban (0%). Az antikardiolipin antitesteket termelő betegek aránya hasonlóan magasabb volt az etanercepttel kezelt, mint a placebo-csoportban. A hosszú távú etanercept-terápia hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert.

Ritkán olyan – köztük rheumatoid faktor pozitív – betegekről érkeztek jelentések, akik a klinikai kép és biopszia alapján lupus-szerű szindrómával vagy szubakut cutan lupusszal, illetve diszoid lupusszal kompatibilis bőrkiütésekkel összefüggésben egyéb antitesteket termeltek.

Pancytopenia és aplasticus anaemia

Egyes forgalomba hozatal utáni jelentések pancytopeniáról és aplasticus anaemiáról számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,06% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknek, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka”). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknek, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az interstitialis tüdőbetegség gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,47% volt („nem gyakori”). Vannak interstitialis tüdőbetegségről (beleértve a pneumonitist és a tüdőfibrózist) szóló forgalomba hozatal utáni jelentések, melyek némelyike halálos kimenetelű volt.

Egyidejű kezelés anakinrával

Azon vizsgálatokban, amelyekben a felnőtt betegek párhuzamosan részesültek etanercept és anakinra kezelésben, a súlyos fertőzések előfordulása magasabb volt, mint a csak etanercepttel kezelt betegek esetében, és a betegek 2%-a (3/139) esetében alakult ki neutropenia (abszolút neutrofilszám $<1000 \text{ mm}^3$). A neutropenia idején egy beteg esetében alakult ki cellulitis, amely a hospitalizációt követően rendeződött (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Emelkedett májenzimszintek

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálatainak kettős vak szakaszaiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,54% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („nem gyakori”). Az olyan kontrollos klinikai vizsgálatok kettős vak szakaszaiban, azoknál a betegeknél, akik – egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az emelkedett májenzimszint előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 4,18% volt („gyakori”).

Autoimmun hepatitis

Az etanercept kontrollos klinikai vizsgálataiban, valamennyi indikációt figyelembe véve, az autoimmun hepatitis előfordulási gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,02% volt az etanerceptet kapó olyan betegeknél, akik egyidejűleg nem kaptak metotrexátot („ritka” gyakoriság). A kontrollos klinikai vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg etanercept- és metotrexát-kezelésben is részesültek, az autoimmun hepatitis gyakorisága (incidenciájának aránya) 0,24% volt („nem gyakori” gyakoriság).

Gyermekek és serdülők

Nemkívánatos hatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél

Általában a mellékhatások juvenilis idiopathiás arthritis miatt kezelt gyermekeknél mind azok típusát, mind azok előfordulási gyakoriságát illetően megegyeznek a felnőtteknél leírt mellékhatásokkal. A felnőttektől való eltérések és más speciális megfontolások a következőkben kerülnek összefoglalásra.

A 2-18 éves korú, juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett fertőzések általában enyhe vagy közepesen súlyos lefolyásúak, és hasonlóak voltak a járóbeteg-ellátásban a gyermekgyógyászati populációban általában előforduló fertőzésekhez. Súlyos mellékhatásokat jelentettek, beleértve az asepticus meningitis jeleivel és tüneteivel járó varicella-fertőzést, amely maradványtünet nélkül gyógyult (lásd még 4.4 pont), appendicitist, gastroenteritist, depressziót/személyiségzavart, bőrfekélyt, oesophagitist/gastritist, streptococcus A okozta szeptikus sokkot, I-es típusú diabetes mellitust, lágyszív- és posztoperatív sebfertőzést.

Egy, 4 és 17 év közötti korú, juvenilis idiopathiás arthritises betegekkel végzett vizsgálatban 69 gyermek közül 43 esetén (62%) észleltek fertőzést a vizsgálat három hónapja alatt (nyílt elrendezésű vizsgálat), és a fertőzések gyakorisága és súlyossága hasonló volt a nyílt kiterjesztéses terápia 12 hónapját befejező 58 betegnél. A mellékhatások típusa és előfordulási gyakorisága hasonló volt az etanerceptterápia mellett rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtteken észlelt mellékhatásokhoz. A mellékhatások többsége enyhének bizonyult. Számos mellékhatás azonban gyakrabban fordult elő a 69 juvenilis idiopathiás arthritises beteg esetében, akik 3 hónapon át kaptak etanerceptet, mint a 349 felnőtt rheumatoid arthritises beteg körében. Ezek közé tartozott a fejfájás (19%, 1,7 esemény/betegév), émelygés (9%, 1,0 esemény/betegév), hasi fájdalom (19%, 0,74 esemény/betegév) és a hányás (13%, 0,74 esemény/betegév).

Juvenilis idiopathiás arthritis klinikai vizsgálatok során 4 esetben jelentettek makrofág-aktivációs szindrómát.

Nemkívánatos hatások plakkos psoriasis miatt kezelt gyermekeknél

Egy 48 hetes, 4 és 17 év közötti korú, 211 gyermekkori plakkos psoriasis miatt kezelt beteggel végzett vizsgálatban a jelentett mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a korábban leírt, plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A rheumatoid arthritises betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során dóziskorlátozó toxicitást nem figyeltek meg. A legnagyobb vizsgált dózis az intravénásan adott 32 mg/m² telítő dózis volt, amelyet heti két alkalommal bőr alá adott 16 mg/m² dózisú kezelés követett. Egy rheumatoid arthritises beteg tévedésből 3 héten keresztül heti 2 alkalommal 62 mg etanerceptet adott önmagának bőr alá, és nem tapasztalt semmilyen mellékhatást. Az etanerceptnek nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) inhibitorok, ATC kód: L04AB01

A Fubelv bioszimiláris gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A tumor nekrosis faktor (TNF) a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladásos folyamatban meghatározó szerepű citokin. A TNF szintjét egyaránt magasabbnak találták az arthritis psoriaticában szenvedők ízületi folyadékában és psoriasisos plakkjaiban, csakúgy, mint spondylitis ankylopoetica esetén a betegek szérumban és synovialis szöveteiben. Plakkos psoriasissban a gyulladásos sejtek, köztük a T-sejtek infiltrációja a psoriasisos laesiókban emelkedett TNF-szintekhez vezet a kórfolyamatban nem érintett bőrben mérhető szintekhez képest. Az etanercept kompetitíve gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokon való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. A TNF és a lymphotoxin gyulladásos citokinek, amelyek két különböző sejtfelszíni receptorhoz kötődnek: ezek az 55 kilodaltonos (p55) és a 75 kilodaltonos (p75) tumor nekrosis faktor receptorok (TNFR-ok). Mindkét TNFR létezik természetes körülmények között membránhoz kötött és szolúbilis formában is. A szolúbilis TNFR-okról feltételezik, hogy a TNF biológiai aktivitását szabályozzák.

A tumor nekrosis faktor és a lymphotoxin elsősorban homotrimerként létezik, és biológiai aktivitásuk a sejtfelszíni TNFR-ok keresztkötéseitől függ. A szolúbilis receptor dimérek, mint az etanercept TNF kötő affinitása nagyobb, mint a monomer receptoroké, ezért valószínűleg kompetitíve erősebben gátolja a TNF sejtfelszíni receptorokhoz kötődését. Emellett az immunglobulin Fc régió fúziós elemként való beépítése a dimer receptorba hosszabb szérumban való tartósságot biztosít.

Hatásmechanizmus

A rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg ízületeiben, valamint a plakkos psoriasissos betegek bőrében zajló patológias folyamatok zömét a TNF által szabályozott,

gyulladást serkentő molekulahálózat közvetíti. Az etanercept hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula (például cytokinek, adhéziós molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy regulál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a rész négy, randomizált, kontrolllos, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegeken, egy, arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeken, egy, spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegeken, két, nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeken, négy, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeken, három, juvenilis idiopathiás arthritisben, valamint egy, gyermekkori plakkos psoriasisban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat eredményeiről számol be.

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát randomizált, kettős vak, placebokontrolllos klinikai vizsgálatokkal igazolták. A vizsgálatokat 234 rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt beteggel végezték, akiket korábban legalább egy, de legfeljebb 4 bázisterápiás (DMARD: disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerrel kíséreltek meg kezelni – sikertelenül. A betegek egyik része 10 mg, másik része 25 mg, a harmadik része placebo injekciót kapott bőr alá, heti két alkalommal, 6 egymást követő hónapon át. A kontrolllos vizsgálat eredményeinek, azaz a betegség százalékos javulási rátájának értékelése az ACR (American College of Rheumatology) által javasolt kritériumok felhasználásával történt.

Az ACR 20 és 50 válaszok mind a 3., mind a 6. hónap végén magasabbak voltak az etanercept-, mint a placebocsoportban (ACR 20: etanercept 62% és 59%, placebo 23% és 11% a 3. és a 6. hónapra; ACR 50: etanercept 41% és 40%, placebo 8% és 5% a 3. és 6. hónapra; $p < 0,01$ etanercept vs. placebo minden időpontban mind az ACR 20, mind az ACR 50 válaszok esetében).

Három és hat hónap után az etanercepttel kezelték mintegy 15%-ában tapasztaltak ACR 70 választ, míg a placebocsoportban ez a szám kevesebb mint 5% volt. Az etanercept-terápia klinikai hatása a kezelés elkezdése után általában 1-2 héten belül megmutatkozott, de szinte mindig jelentkezett 3 hónapon belül. A válasz dózisarányos volt. A 10 mg-os adaggal elért eredmény a 25 mg és a placebo közé esett. Az etanercept az ACR kritériumok összes elemében szignifikáns jobb volt a placebohoz képest, úgymint a rheumatoid arthritis aktivitását mérő, az ACR kritériumok között nem szereplő paraméterek mint például a reggeli ízületi merevség esetén. A háromhavonta kitöltött egészségi állapotot értékelő kérdőív (Health Assessment Questionnaire – HAQ) a beteg funkcionális károsodásának mértékét, általános erőnlétét, mentális állapotát, általános egészségi állapotát, továbbá az ízületi gyulladásal kapcsolatos egészségi állapotát külön vizsgálja. A kérdőív minden egyes paraméterében javulást észleltek a harmadik és a hatodik hónapra az etanercept-csoport betegeinél a kontrollhoz képest.

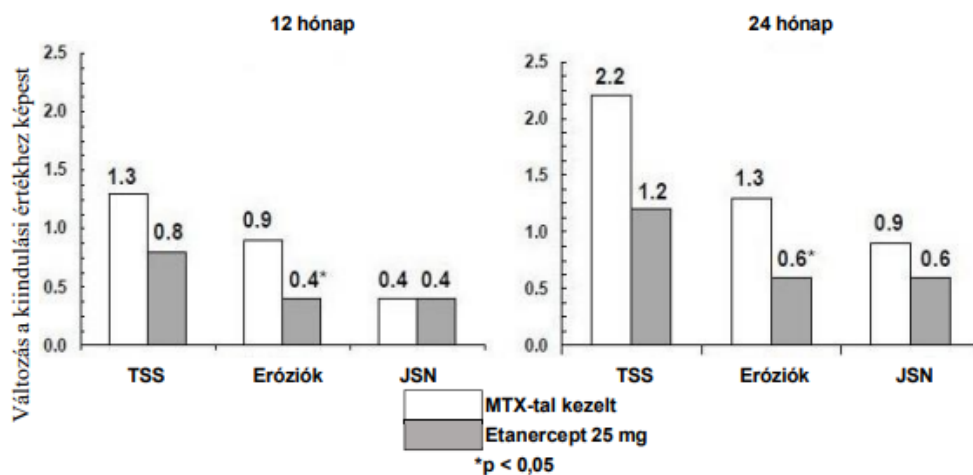
Az etanercept-kezelés felfüggesztése után az arthritis tünetei általában egy hónapon belül visszatértek. Egy nyílt elrendezésű vizsgálat eredményei szerint az etanercept-kezelés maximum 24 hónapos szünet után való újraindítása ugyanolyan válaszokat eredményezett, mint azon betegek esetében, akik megszakítás nélküli kezelésben részesültek. Állandó tartós válaszokat észleltek maximum 10 évig tartó nyílt elrendezésű vizsgálatokban megszakítás nélküli etanercept-kezelés mellett.

Az etanercept és a metotrexát hatásosságát egy randomizált, aktív kontrolllos vizsgálat amelynek elsődleges végpontjaként vak elrendezésű radiológiai kiértékelések szolgáltak, hasonlította össze 632 olyan, aktív rheumatoid arthritisben (<3 év időtartam) szenvedő felnőtt beteg bevonásával, akik még soha nem részesültek metotrexát kezelésben. A betegek heti két alkalommal, legfeljebb 24 hónapon keresztül kaptak 10 mg vagy 25 mg etanerceptet, subcutan (sc.) injekció formájában. A metotrexát adagok a vizsgálat első 8 hete alatt heti 7,5 mg-ról heti 20 mg-ra nőttek, majd maximum 24 hónapon keresztül folytatódtak. A 25 mg-os etanercept esetében a két héten belül megfigyelhető klinikai javulás

ideértve a hatás megjelenésének kezdetét is hasonló volt az előző vizsgálatokban látottakhoz, és 24 hónapon keresztül is fennmaradt. Kiinduláskor a betegek közepes fokú mozgáskorlátozottságot mutattak, ami 1,4-1,5 HAQ átlagpontszámot jelent. A 25 mg-os etanercepttel történő kezelés 12 hónap elteltével jelentős javulást hozott, a betegek kb. 44%-a normál HAQ pontszámot (0,5-nél kisebb) ért el. Ez az előny a vizsgálat 2. évében is megmaradt.

Ennél a vizsgálatnál a strukturális ízületi károsodás mérése radiológiai lelet alapján történt, és a TTS (Total Sharp Score), illetve az azt alkotó eróziós pontszám (Erosions) és ízületi rés szűkülési (Joint Space Narrowing – JSN) pontszám változásaként került megadásra. A kezek/csuklók és lábak röntgenfelvételeinek leolvasására az a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., a 12. és a 24. hónapban került sor. A 10 mg-os etanercept-dózis következtében kisebb hatást gyakorolt a strukturális károsodásra, mint a 25 mg-os dózis. Az eróziós pontszámok tekintetében a 25 mg-os etanercept szignifikánsan jobb volt a metotrexátnál mind a 12., mind pedig a 24. hónapban. A TSS és a JSN tekintetében statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a metotrexát és a 25 mg-os etanercept között. Az eredményeket az alábbi ábra mutatja.

Radiológiai progresszió: Etanercept vs. metotrexát összehasonlítása < 3 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében



Egy másik aktív kontrolllos, kettős vak, randomizált vizsgálatban a klinikai hatásosságot, biztonságosságot és radiográfiai progressziót hasonlították össze az egyidejűleg indított csak etanercepttel (hetente kétszer 25 mg), csak metotrexáttal (hetente 7,5-20 mg, medián dózis 20 mg) és etanercept-metotrexát kombinációval kezelt rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében. A vizsgálatban 682 olyan, legalább 1, nem metotrexát DMARD (disease-modifying antirheumatoid drug) szerre nem kielégítő választ adó felnőtt beteg vett részt, aki minimum 6 hónapja, maximum 20 éve (medián 5 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedett.

Az etanercept-metotrexát kombinációs terápiás csoportba tartozó betegek esetében, a bármelyik gyógyszert önmagában kapó csoporttal összehasonlítva, szignifikánsan magasabb ACR 20, ACR 50, ACR 0 válaszokat és DAS és HAQ pontszám javulást tapasztaltak, mind a 24., mind az 52. héten (az eredményeket az alábbi táblázat mutatja).

Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelte után az etanercept-metotrexát kombinációval történő kezelés jelentős előnyeit összehasonlítva az etanercept- és a metotrexát monoterápiával.

Klinikai hatásossági eredmények a 12. hónapban: az etanercept vs. metotrexát vs. etanercept+metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében

Végpont		Metotrexát (n = 228)	etanercept (n = 223)	Etanercept + metotrexát (n = 231)
ACR válaszok^a	ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
	ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
	ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS	Kiindulási pontszám ^b	5,5	5,7	5,5
	Pontszám az 52. héten ^b	3,0	3,0	2,3†,φ
	Remisszió ^c	14%	18%	37%†,φ
HAQ	Alapállapot	1,7	1,7	1,8
	52. hét	1,1	1,0	0,8†,φ

^a: Azok a betegek, akik nem vettek részt végig a 12 hónapos vizsgálatban, nem számítanak válaszadóknak.

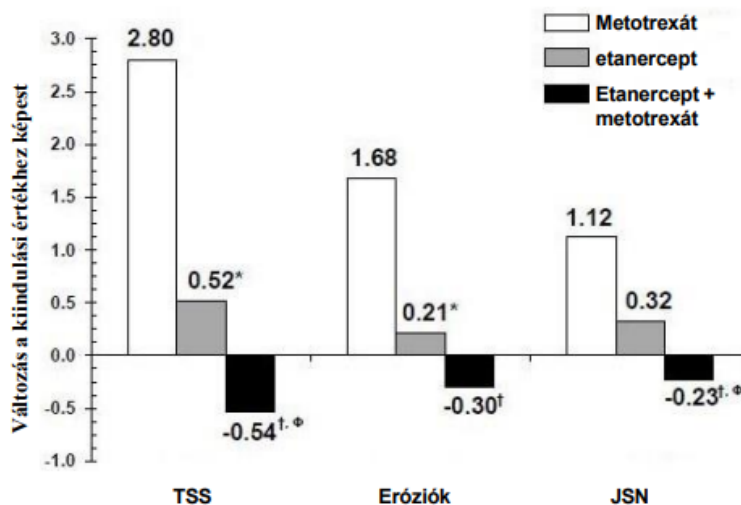
^b: A DAS értékek átlagértékek.

^c: A remisszió definíciója: DAS

Páronkénti összehasonlítás p-értékei: † = $p < 0,05$ az etanercept + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és $p < 0,05$ az etanercept + metotrexát vs. etanercept összehasonlítására.

A radiológiai progresszió a 12. hónapban az etanerceptcsoportban szignifikánsan kisebb volt, mint a metotrexát csoportban, míg a radiológiai progresszió késleltetésében a kombináció szignifikánsan jobb volt bármely monoterápiánál (lásd az alábbi értékeket).

Radiológiai progresszió: Etanercept vs. Metotrexát vs. Etanercept metotrexát kombináció összehasonlítása minimum 6 hónapja, maximum 20 éve rheumatoid arthritisben szenvedő betegek esetében (12 hó eredményei)



Páronkénti összehasonlítás p-értékei: * = $p < 0,05$ az etanercept vs. metotrexát összehasonlítására, † = $p < 0,05$ az etanercept + metotrexát vs. metotrexát összehasonlítására és $\Phi = p < 0,05$ az etanercept + metotrexát vs. etanercept összehasonlítására.

Ugyancsak vizsgálták a 24. hónap eltelte után az etanercept-metotrexát kombinációval történő kezelés jelentős előnyeit összehasonlítva az etanercept- és a metotrexát monoterápiával. Vizsgálták még az etanercept monoterápia jelentős előnyeit összehasonlítva a metotrexát monoterápiával a 24. hónap

eltelte után.

Egy olyan vizsgálatban, amelyikben mindazon betegek progresszióját figyelembe vették, akik a vizsgálatból valamilyen oknál fogva kiestek, a progresszió (TSS változás $\leq 0,5$) nélküli betegek százalékos aránya a 24. hónapban az etanercept-metotrexát kombinációs csoportban magasabb volt, mint az etanercept és a metotrexát csoportokban (sorrendben 62%, 50% és 36%; $p < 0,05$). Szignifikáns különbség mutatkozott az etanercept és a metotrexát csoportok között is ($p < 0,05$). Azok között a betegek között, akik végig részt vettek a 24 hónapos vizsgálatban, a progresszió nélküli betegek aránya sorrendben 78%, 70% és 61% volt.

A heti egy alkalommal adott 50 mg etanercept (két 25 mg-os s.c. injekció) biztonságosságát és hatásosságát egy 420 aktív RA-ben szenvedő beteggel végzett, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban 53 beteg placebót, 214 beteg heti egyszeri alkalommal 50 mg etanerceptet és 153 beteg pedig heti két alkalommal 25 mg etanerceptet kapott. A kétféle etanercept adagolási rend biztonságossági és hatásossági profilja a RA jeleire és tüneteire kifejtett hatás tekintetében a 8. héten hasonló volt; a 16. héten az adatok nem voltak összehasonlíthatóak a kétféle adagolási séma között.

Arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték 205, arthritis psoriaticában szenvedő beteg részvételével. A betegek életkora 18-70 életév között változott, és betegségük aktív szakaszban volt (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület) a következő formák legalább egyikében: (1) distalis interphalangealis (DIP) érintettség; (2) poliarticularis arthritis (a reumás csomók hiánya és psoriasis fennállása); (3) arthritis mutilans; (4) aszimmetrikus arthritis psoriatica; vagy (5) spondylitis-szerű ankylosis. A betegeknek plakkos psoriasisuk is volt, a vizsgálatban való részvétel feltételeként ≥ 2 cm átmérővel.

A betegeket korábban NSAID (86%), DMARD (80%) és kortikoszteroid (24%) gyógyszerekkel kezelték. Az aktuálisan metotrexát-terápiában részesülő betegek (≥ 2 hónapja ugyanazon a dózison) folytathatták a metotrexát-kezelést ≤ 25 mg/hét állandó dózisban. Az etanerceptet a betegek 25 mg-os adagban kapták (a reumatoid arthritises betegek körében végzett dóziskereső vizsgálatok eredményei alapján), vagy placebót kaptak hetente kétszer, bőr alá, 6 hónapon át. A kettős vak vizsgálat végén a betegeknek lehetőségük volt egy hosszútávú, nyílt elrendezésű kiterjesztési szakaszban való részvételre, melynek teljes időtartama legfeljebb két évig terjedt.

A klinikai válaszok az ACR 20, 50 és 70 terápiás választ elérő betegek százalékában, valamint a Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)-ban javulást mutatott betegek százalékában kerültek megadásra. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Arthritis psoriaticában szenvedő betegek terápiás válaszai placebokontrollos vizsgálatban

Arthritis psoriatica terápiás válasz		Betegek (%)	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	3. hónap	15	59 ^b
	6. hónap	13	50 ^b
ACR 50	3. hónap	4	38 ^b
	6. hónap	4	37 ^b
ACR 70	3. hónap	0	11 ^b
	6. hónap	1	9 ^c
PsARC	3. hónap	31	72 ^b
	6. hónap	23	70 ^b

^a: 25 mg etanercept heti 2 alkalommal, sc.

^b: $p < 0,001$, etanercept vs. placebo

^c: $p < 0,01$, etanercept vs. placebo

Az etanercept-kezelést kapó arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében a klinikai válasz már az első vizsgálat idején (4. hét) nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt fennmaradt. Az etanercept a betegség aktivitásának minden paraméterében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p < 0,001$), és a terápiás válaszok hasonlóak voltak, akár kapott egyidejűleg metotrexát-terápiát a beteg, akár nem. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek életminőségét minden vizsgálat alkalmával a HAQ mozgáskorlátozottsági indexével mérték. Az etanercepttel kezelt betegek mozgáskorlátozottsági index pontszáma minden vizsgálati időpontban szignifikánsan jobb volt, mint a placebocsoportban mért érték ($p < 0,001$).

Az arthiritis psoriatica vizsgálatban a radiológiai változásokat értékelték. A kezek és a csuklók röntgenvizsgálatát a vizsgálat megkezdésekor, valamint a 6., 12. és 24. hónapban végezték. A 12. hónap módosított TSS értékeit az alábbi táblázat mutatja. Egy olyan analízis szerint, amelyben a vizsgálatból bármilyen oknál fogva kiesett betegeket úgy tekintették, mint akiknek a betegsége progrediál, az etanercept-csoportban magasabb volt azon betegek aránya, akik nem mutattak progressziót (TSS változás $\leq 0,5$) 12 hónap után, összehasonlítva a placebocsoporttal (73% vs. 47%, $p \leq 0,001$). Azoknál a betegeknél, akik a második évben is folytatták a kezelést, az etanercept radiológiai progresszióra gyakorolt hatása fennmaradt. A perifériális ízületi károsodás lassulását figyelték meg szimmetrikus poliarticularis érintettség esetén.

A vizsgálat megkezdéséhez képest a Total Sharp Score-ban bekövetkezett átlagos (SE) évre vetített eltérés

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

SE = standard hiba.

^a $p = 0,0001$

Az etanercept-kezelés javulást eredményezett a fizikai funkciókban a kettős vak periódusban, és ez a pozitív hatás a legfeljebb 2 évig tartó hosszabb távú kiterjesztés során is fennmaradt.

A vizsgált betegek alacsony száma miatt az etanercept hatásosságát illetően spondylitis ankylopoetica-szerű psoriaticus arthropathiák és arthritis psoriatica mutiláló formájában nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték.

Nem végeztek vizsgálatokat arthritis psoriaticában szenvedő betegek heti egyszeri 50 mg-os dózissal történő kezelésével. Ezen betegpopuláció esetében a heti egyszeri adagolás bizonyított hatásosságát a spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok adataira alapozták.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept hatásosságát spondylitis ankylopoeticában 3 randomizált, kettős vak vizsgálat alapján értékelték, melyekben az etanercept 25 mg hetente kétszer történő adagolását placebóval hasonlították össze. Összesen 401 beteg került bevonásra, akik közül 203 főt kezeltek etanercepttel. A legnagyobb vizsgálatba (n = 277) olyan 18 és 70 éves kor közötti betegek kerültek bevonásra, akiknek aktív spondylitis ankylopoeticájuk volt, és a vizuális analóg skálával (VAS) meghatározott pontszámuk a reggeli ízületi merevség átlagos időtartam és intenzitása szerint ≥ 30 , valamint ≥ 30 VAS pontszám a következő 3 paraméter közül legalább még kettő esetén: a beteg véleménye általános állapotáról; az éjszakai és a teljes hátfájdalom átlagos VAS értéke; és a Bath-féle spondylitis ankylopoetica funkcionális index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI]) 10 kérdésének átlaga. A

DMARD-ot, NSAID-t vagy kortikoszteroidot kapó betegek változatlan adagban tovább szedhették gyógyszereiket. A gerinc egészére kiterjedő ankylosis esetén a beteget nem válogatták be a vizsgálatba. A 138 betegnek 6 hónapon keresztül hetente kétszer adtak 25 mg etanerceptet (a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett dóziskereső vizsgálatok alapján) vagy placebót bőr alá.

A hatásosság elsődleges fokmérője (ASAS 20) a 4 Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) paraméter (a betegnek az állapotáról alkotott általános véleménye, hátfájás, BASFI és gyulladás) közül legalább háromban bekövetkezett $\geq 20\%$ -os javulás volt, miközben a fennmaradó paraméter nem romolhatott. Az ASAS 50 és 70 fokmérők az ugyanezen kritériumokban bekövetkezett 50%-os, illetve 70%-os javulást mutatják.

A placebohoz képest az etanercept-terápia esetén már a kezelés megkezdése után két héttel szignifikánsan javult az ASAS 20, az ASAS 50 és az ASAS 70.

Spondylitis ankylopoetica-ban szenvedő betegek terápiás válaszarányai egy placebokontrollos vizsgálatban

Spondylitis ankylopoetica terápiás válasz	Betegek (%)	
	Placebo n = 139	etanercept N = 138
ASAS 20		
2 hét	22	46 ^a
3 hónap	27	60 ^a
6 hónap	23	58 ^a
ASAS 50		
2 hét	7	24 ^a
3 hónap	13	45 ^a
6 hónap	10	42 ^a
ASAS 70		
2 hét	2	12 ^b
3 hónap	7	29 ^b
6 hónap	5	28 ^b

^a: $p < 0,001$; etanercept vs. placebo

^b: $p = 0,002$; etanercept vs. placebo

Az etanerceptet kapó, spondylitis ankylopoetica-ban szenvedő betegek között a kezelésre adott klinikai válasz az első kontroll (2 hét) időpontjában nyilvánvaló volt, és a kezelés 6 hónapja alatt mindvégig fennmaradt. Függetlenül attól, hogy a vizsgálat megkezdésekor a beteg kapott-e egyidejűleg egyéb kezelést vagy sem, a terápiás válasz a betegeknél hasonló volt.

Hasonló eredmények születtek a 2, kisebb betegszámú spondylitis ankylopoetica vizsgálatban is.

Egy negyedik, 356 aktív spondylitis ankylopoetica-ban szenvedő beteg bevonásával végzett, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban az 50 mg etanercept (két 25 mg-os sc. injekció) hetente egyszer történő adagolásának biztonságosságát és hatásosságát értékelték, összehasonlítva a 25 mg-os etanercept hetente kétszer történő adagolásával. A heti egyszer adott 50 mg, valamint a heti kétszer adott 25 mg biztonságossági és hatásossági profilja hasonló volt.

Nem radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegek

1. vizsgálat

Az etanercept hatásosságát a nem radiológiai axiális spondyloarthritisben (non-radiographic axial

spondyloarthritis – nr-AxSpa) szenvedő betegek körében értékelték egy randomizált, 12 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. A vizsgálatot 215 felnőtt beteggel (18-49 évesek) végezték (módosított, beválasztás szerinti populáció), akik aktív nr-AxSpa-ban szenvedtek (definíció: azok a betegek, akik teljesítik az ASAS axiális spondyloarthritisre vonatkozó besorolási feltételeit, de nem felelnek meg az AS módosított New York-i feltételeinek). Továbbá követelmény volt, hogy a betegek nem megfelelő választ mutattak legalább két NSAID gyógyszerre, vagy nem tolerálták azokat. A kettős vak szakaszban a betegek hetente 50 mg etanerceptet vagy placebót kaptak 12 héten keresztül. Az elsődleges hatásossági végpont (ASAS 40) az ASAS négy paramétere közül legalább háromban mutatott 40%-os javulás és a negyedikben a rosszabbodás hiánya volt. A kettős vak szakasz után nyílt elrendezésű szakasz következett, amelyben minden beteg kapott hetente 50 mg etanerceptet további legfeljebb 92 hétig. A sacroiliacalis ízületéről és a gerincről készített MR-felvételeken értékelték a gyulladást a vizsgálat kezdetekor és a 12., valamint a 104. héten.

A placebóval összehasonlítva az etanercept-kezelés statisztikailag szignifikáns javulással járt az ASAS 40, az ASAS 20 és az ASAS 5/6 pontszámokban. Szignifikáns javulást tapasztaltak az ASAS részleges remisszió és a BASDAI 50 szempontjából is. A 12. hétre elért eredményeket az alábbi táblázat mutatja.

Hatásossági válasz a placebokontrollos nr-AxSpa vizsgálatban: a végpontokat elérő betegek százalékos aránya

Klinikai válasz a kettős vak vizsgálat 12. hetében	Placebo n = 106 – 109*	etanercept n = 103 – 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS részleges remisszió	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Egyes betegek nem szolgáltattak teljes körű adatokat mindegyik végpont szempontjából.

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $<0,01$ és ^c: $<0,05$, az etanercept és a placebo között

A 12. hétre az etanercepttel kezelt betegek körében szignifikánsan javult a sacroiliacalis ízületre (SIJ) vonatkozó, MR-vizsgálattal mért SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pontszám. A kiinduláshoz képest számított korrigált átlagos változás 3,8 volt az etanercepttel kezelt betegek körében ($n = 95$), míg 0,8 ($n = 105$) a placebóval kezelt betegek csoportjában ($p < 0,001$). A 104. hétre az összes etanercepttel kezelt betegnél az MR-vizsgálattal mért sacroiliacalis SPARCC pontszám átlagos változása 4,64 volt ($n = 153$), míg a gerinc SPARCC pontszám átlagos változása 1,40 volt ($n = 154$) a kiindulási értékhez képest.

Az etanercepttel kezelt betegek a kiinduláshoz képest a 12. hétre statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak, mint a placebóval kezelt betegek a legtöbb, az egészséggel kapcsolatos életminőséget és a fizikai funkciókat felmérő pontszám, így a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), az Euro Életminőség Kérdőív 5D Általános Egészség Pontszám (EuroQol 5D Overall Health State Score) és az SF-36 fizikai részpontszáma esetében.

Az etanercepttel kezelt, nr-AxSpa-ban szenvedő betegek körében az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhető volt a klinikai válasz, és fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. Az egészséggel összefüggő életminőség és a fizikális funkciók javulása is fennmaradt a kezelés 2 éve alatt. A 2 éves adatok nem tártak fel semmilyen új, biztonságossági eredményt. A 104. hétre 8 betegnél volt progresszió észlelhető, az axialis spondylarthropathia módosított New York Radiological Grade kritériumok alapján kétoldali Grade 2 pontszámot állapítottak meg.

2. vizsgálat

Ez a multicentrikus, nyílt elrendezésű, IV. fázisú, 3 időszakból álló vizsgálat az etanercept megvonását, majd újbóli alkalmazását értékelte aktív nr-AxSpa-ban szenvedő betegeknek, akik 24 hét kezelés után megfelelő választ adtak (az inaktív betegség definíciója: a spondylitis ankylopoetica betegségaktivitási pontszám [Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS] C-reaktív protein [CRP] értéke kisebb mint 1,3).

209, aktív nr-AxSpa-ban szenvedő (definíció: a Nemzetközi Társaság a Spondyloarthritis értékelésére [Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS] axiális spondyloarthritisre vonatkozó osztályozási kritériumainak megfelelő, azonban a spondylitis ankylopoetica módosított New York-i kritériumainak nem megfelelő) felnőtt beteg kapott nyílt elrendezésben heti 50 mg etanercept-et, valamint stabil alapkezelésként egy NSAID-ot az optimális, tolerált gyulladáscsökkentő dózisban 24 hétig az 1. időszakban. A betegek életkora 18 és 49 év között volt, és pozitív MR-leletekkel (az MR-en aktív gyulladás látható, amely erősen a spondylitis ankylopoeticával összefüggő sacroiliitisre utal) és/vagy pozitív hsCRP-vel (nagy érzékenységű C-reaktív protein [hsCRP] > 3 mg/l), valamint aktív tünetekkel rendelkeztek (definíció: ASDAS CRP legalább 2,1 a szűrőviziten). A betegeknek ezenkívül kettő vagy több NSAID-ra nem megfelelő választ kellett adniuk, vagy intoleranciát kellett mutatniuk. A 24. hétre 119 (57%) beteg érte el az inaktív betegséget és lépett be a 2. időszakba, a 40 hetes megvonási szakaszba, ahol a betegek nem szedték tovább az etanerceptet, de fenntartották az alap NSAID-kezelést. A hatásosság elsődleges mérőszáma a fellángolás előfordulása volt az etanercept abbahagyását követő 40 héten belül (definíció: ASDAS vérsejtsüllyedés [erythrocyte sedimentation rate: ESR] legalább 2,1). A fellángolást tapasztaló betegeket újra heti 50 mg etanercept-tel kezelték 12 héten át (3. időszak).

A 2. időszakban az ≥ 1 fellángolást tapasztaló betegek aránya a 4. heti 22%-ról (112 betegből 25) a 40. hétre 67%-ra (115 betegből 77) nőtt. Összességében a betegek 75%-a (115 betegből 86) tapasztalt fellángolást bármikor az etanercept megvonását követő 40 hétben.

A 2. vizsgálat fő másodlagos célkitűzése az etanercept megvonása után a fellángolásig eltelt idő felmérése volt, valamint a fellángolásig eltelt idő további összehasonlítása az 1. vizsgálat azon betegeivel, akik megfeleltek a 2. vizsgálat megvonási szakaszába lépés előfeltételeinek, és folytatták az etanercept-kezelést.

Az etanercept megvonását követően a fellángolásig eltelt idő mediánja 16 hét volt (95%-os CI: 13-24 hét). Az 1. vizsgálatban a kezelés-megvonásban nem részesülő betegek kevesebb mint 25%-a tapasztalt fellángolást a 2. vizsgálat 2. időszakának megfelelő 40 hétben. A fellángolásig eltelt idő statisztikailag szignifikánsan rövidebb volt azon betegeknek, akik abbahagyták az etanercept-kezelést (2. vizsgálat), azokhoz képest, akik folyamatos etanercept-kezelést kaptak (1. vizsgálat), $p < 0,0001$. A 3. időszakba lépett és 12 hétig ismét heti 50 mg etanercept-tel kezelt 87 beteg 62%-a (87 betegből 54) ismét elérte az inaktív betegséget; közülük 50% ezt 5 héten belül elérte (95%-os CI: 4-8 hét).

Plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek

Az etanercept a 4.1 pontban meghatározott betegek számára ajánlott. A „betegek, akik nem reagáltak” azokat jelenti az adott betegcsoportban, akik nem adtak kielégítő terápiás választ (PASI<50 vagy PGA nem elég jó), vagy a kezelés alatt romlott az állapotuk, és akiket a három fő, szisztémás kezelés legalább egyikének megfelelő dóziséval elégséges ideig kezeltek ahhoz, hogy felmérhessék a választ.

Az etanercept hatékonyságát más szisztémás terápiákhoz képest, közepes vagy súlyos psoriasisban (akik reagáltak más szisztémás terápiára) még nem értékelték olyan vizsgálatokban, melyek közvetlenül hasonlítanak az etanerceptet egyéb szisztémás kezelésekhez. Amit vizsgáltak, az etanercept biztonságossága és hatásossága, négy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. Az elsődleges hatásossági végpont mind a négy vizsgálatban, mindegyik kezelési csoportban azon betegek aránya volt, akik 75-ös PASI értéket értek el (azaz a kiindulási értékhez

képest a Psoriasis Area and Severity Index pontokban legalább 75%-os javulást mutattak) a 12. héten.

Az első vizsgálat egy II. fázisú vizsgálat volt aktív, de klinikailag stabil plakkos psoriasisos betegeken, akik a testfelületének legalább 10%-a érintett volt, és elmúltak 18 évesek. Száztizenkét (112) beteget randomizáltak a 24 héten keresztül kétszer 25 mg etanerceptet ($n = 57$), illetve kétszer placebót ($n = 55$) kapó csoportokba.

A második vizsgálatban 652 krónikus plakkos psoriasisos beteget értékelték, az első vizsgálattal megegyező beválasztási kritériumokkal, de kiegészítve a kiinduláskor legalább 10-es PASI (psoriasis area and severity index) értékkel.

Az etanerceptet hetente egyszer 25 mg-os, hetente kétszer 25 mg-os, ill. hetente kétszer 50 mg-os dózisokban alkalmazták, 6 egymást követő hónapon át. A kettős vak kezelési időszak első 12 hetében a betegek vagy placebo-kezelésben részesültek, vagy a fenti három etanercept-dózis valamelyikét kapták. Tizenkéthetes kezelést követően a placebocsoport tagjai vak elrendezésben etanercept-kezelést kaptak (hetente kétszer 25 mg-ot). Az aktív kezelésben részesülő betegek 24 héten át kapták azt a dózist, amelyre a randomizálás alkalmával sorolták be őket.

A harmadik vizsgálatban 583 beteg vett részt, akik a második vizsgálattal azonos beválogatási kritériumoknak feleltek meg. Ebben a vizsgálatban a betegek 12 héten át, hetente kétszer 25 mg vagy 50 mg etanerceptet, ill. placebo-kezelést kaptak, majd minden beteg nyílt elrendezésben hetente kétszer 25 mg etanercept-kezelésben részesült, további 24 hétig.

A negyedik vizsgálat 142 beteget értékelt, és hasonló beválogatási kritériumai voltak, mint a második és harmadik vizsgálatnak. Ebben a vizsgálatban a betegek hetente egyszer 50 mg etanerceptet vagy placebót kaptak 12 héten keresztül, majd ezt követően minden beteg hetente egyszer 50 mg etanerceptet kapott további 12 héten át, nyílt elrendezésben.

Az első vizsgálatban az etanercepttel kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a 12. héten (30%) a kontroll-csoporthoz (2%) viszonyítva ($p < 0,0001$). A 24. héten az etanercepttel kezelt csoportban a betegek 56%-a érte el a PASI 75 értéket összehasonlítva a placebóval kezelt betegek 5%-os arányával. A második, harmadik és negyedik vizsgálat fő eredményeit az alábbi táblázat mutatja.

Psoriasisos betegek terápiás válasza a 2., a 3. és a 4. vizsgálatban

Terápiás válasz (%)	2. vizsgálat					3. vizsgálat			4. vizsgálat		
	Placebo	etanercept				Placebo	etanercept		Placebo	etanercept	
		25 mg hetente kétszer		50 mg hetente kétszer			25 mg hetente kétszer	50 mg hetente kétszer		50 mg hetente egyszer	50 mg hetente egyszer
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	12. hét	12. hét	24. hét ^a	12. hét	24. hét ^a	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	12. hét	24. hét ^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 tisztá vagy csaknem tisztá	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ a placebóval összehasonlítva

^a. A 2. és 4. vizsgálatban nem végeztek statisztikai összehasonlítást a placebóval, mert az eredeti placebocsoport hetente kétszer 25 mg vagy hetente egyszer 50 mg etanerceptet kapott a 13. héttől a 24. hétig.

^b. Dermatologist Static Global Assessment (Bőrgyógyász Statikus Általános Értékelés). A „tiszta vagy csaknem tiszta” definíciója 0 vagy 1, a 0-tól 5-ig terjedő skálán.

Az etanercept-kezelésben részesült plakkos psoriasisos betegek körében a placebo-kezeléshez képest szignifikáns terápiás válaszok az első felülvizsgálat (2. hét) idején észlelhetők voltak, és fennmaradtak a kezelés 24 hete alatt.

A második vizsgálatban gyógyszerterápiás szünet is volt, amelynek során a 24. héten a legalább 50%-os PASI javulást mutató betegek kezelését leállították. A leállított kezelésű betegek körében figyelték a recidiva előfordulását (PASI $\geq 150\%$ a kiindulási értékhez képest) és a relapsus bekövetkeztének időpontját (definíció: a kiindulási értékről a 24. héten megfigyelt értékben elért javulás legalább felének elvesztése). A gyógyszeres kezelés szüneteltetése idején a psoriasis tünetei fokozatosan kiújultak és a relapsusig eltelt időtartam középértéke 3 hónap volt. Nem figyelték meg a betegség rebound fellángolását, és nem jelentettek psoriasisal összefüggő súlyos mellékhatást sem. Voltak megfigyelések, melyek alátámasztották az etanercepttel való ismételt kezelés jótékony hatását azokban a betegekben, akik már elsőre is jól reagáltak a kezelésre.

A harmadik vizsgálatban a heti kétszer 50 mg-os csoportba randomizált betegek többsége (77%) 36 héten keresztül megtartotta a PASI 75 szerint elért javulást, bár 12 hét után az etanercept dózisát heti kétszer 25 mg-ra csökkentették. Azok a betegek, akik heti kétszer 25 mg etanerceptet kaptak a vizsgálat során végig, a PASI 75 válaszbán folyamatos javulást mutattak a 12. és 36. hét között.

A negyedik vizsgálatban az etanercepttel kezelt csoportban a PASI 75 választ adó betegek aránya magasabb volt a 12. héten (38%) a placebocsoportéhoz viszonyítva (2%) ($p < 0,0001$). Azoknál a betegeknél, akik a vizsgálat teljes ideje alatt heti egyszer 50 mg-ot kaptak, a válaszadás hatásossága további 71%-os javulást mutatott, elérve ezzel PASI 75-öt a 24. héten.

Hosszútávú (34 hónapig terjedő időtartamú) nyílt elrendezésű vizsgálatokban, ahol az etanerceptet megszakítás nélkül adták, a klinikai válaszok megmaradtak, és a biztonságosság összehasonlítható volt a rövidebb távú vizsgálatokéval.

Egy klinikai vizsgálatok adatai alapján készült analízis nem tárt fel egyetlen olyan, a kezelés megkezdésekor meglévő jellemző tulajdonságot sem, amely segíthetné a klinikusokat a legmegfelelőbb adagolási lehetőség (megszakított vagy folyamatos) kiválasztásában. Ennek következtében a

megszakított vagy folyamatos terápia közötti választásnak az orvos döntésén, valamint a beteg egyéni igényein kell alapulnia.

Etanercept elleni antitestek

Néhány etanercepttel kezelt beteg szérumában etanercept elleni antitesteket találtak. Általában egyik antitest sem volt neutralizáló és átmeneti jellegűek voltak. Úgy tűnik, nincs összefüggés az antitestek kialakulása és a klinikai válasz vagy a mellékhatások között.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek

Az etanercept-terápia hatásosságát és biztonságosságát két szakaszból álló vizsgálatban értékelték 69, poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek esetén, akiknél a juvenilis idiopathiás arthritis legkülönbözőbb megjelenési formában (polyarthritis, oligoarthritis, szisztémás megjelenés) jelentkezett. Olyan 4-17 éves, mérsékelt vagy nagy aktivitású poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek kerültek beválasztásra, akik a korábbi metotrexát-terápiára nem javultak, vagy azt nem tolerálták. A betegek napi nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) és/vagy prednizolon (<0,2 mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) dózisát nem változtatták. Az első szakasz során minden beteg 0,4 mg/ttkg (maximum 25 mg/dózis) etanercept injekciót kapott heti két alkalommal, bőr alá. A vizsgálatok második részében, a 90. napon klinikai választ mutató betegeket random módon etanercept- és placebo csoportra osztották további négy hónapra, és vizsgálták a betegség fellángolását. A javulás mérésére az ACR Pedi 30 kritériumot alkalmazták. A javulás meghatározása, hogy az alábbi 6 JRA paraméterből legalább 3 $\geq$ 30%-os javulását mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél több nem romlott $\geq$ 30%-ot meghaladó mértékben. A vizsgált változók: a gyulladt ízületek száma, a mozgáskorlátozottság mértéke, az orvos, illetve a beteg/szülő véleménye a beteg általános állapotáról, funkcionális értékelés, a véresejtszűnyedés mértéke. A betegség fellángolásának meghatározása, hogy a 6 JRA változóból 3 $\geq$ 30%-os romlást mutatott, miközben ezen 6 JRA paraméterből egynél nem több mutatott $\geq$ 30%-os javulást, és a betegnek legalább két gyulladt ízülete is volt.

A vizsgálat első szakaszában a 69 betegből 51 (74%) esetében mutatkozott klinikai válasz a kezelésre, ők alkották a vizsgálat második szakaszának beteganyagát. A második szakaszban a 25 etanercepttel kezelt betegből 6 (24%), a 26 főből álló placebo csoportból pedig 20 esetben (77%) észlelték a betegség fellángolását ($p = 0,007$). A vizsgálat 2. szakaszának kezdetétől az etanercept-csoportban a betegség fellángolásáig eltelt medián idő ≥ 116 nap, míg a placebo csoportban 28 nap volt. Azon betegek, akik a 90. napon klinikai választ mutattak és a vizsgálat második szakaszába léptek, egy része az etanercept-csoportban további javulást mutatott a harmadik és a hetedik hónap között, míg a placebo csoportban ezt a javulást nem tapasztalták.

Egy nyílt elrendezésű, biztonságossági kiterjesztési szakaszban a fenti vizsgálatban részt vett gyermekgyógyászati betegek közül 58 (a bevonás időpontjában a legalacsonyabb életkor 4 év) továbbra is kapott etanerceptet, maximum 10 évig. A hosszútávú expozíció nem növelte a súlyos nemkívánatos események és súlyos fertőzések arányát.

Az etanercept monoterápia ($n = 103$), az etanercept-metotrexát kombináció ($n = 294$) vagy a metotrexát monoterápia ($n = 197$) hosszútávú biztonságosságát legfeljebb 3 évig tanulmányozták egy 594, 2–18 éves juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermek és serdülő adatait tartalmazó regiszter alapján. A gyermekek közül 39 2–3 éves korú volt. Összességében gyakrabban jelentettek fertőzéseket etanercepttel kezelt betegeknél, mint a metotrexát monoterápiával kezelteknél (3,8% vs. 2%), és az etanercept alkalmazásával társuló fertőzések súlyosabb természetűek voltak.

Egy másik nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban ($n = 127$) 60, kiterjedt oligoarthritisben (*extended oligoarthritis*, EO) szenvedő beteg (15 beteg 2–4 éves volt, 23 beteg 5–11 éves volt és 22 beteg 12–

17 éves volt), 38 enthesitis asszociált arthritisben szenvedő beteg (12—17 évesek) és 29 arthritis psoriaticában szenvedő beteg (12—17 évesek) kapott 0,8 mg/testtömegkg etanerceptet (dózisonként legfeljebb 50 mg) hetente egyszer, 12 héten keresztül. A JIA minden altípusában a betegek többsége elérte az ACR Pedi 30 kritériumokat, és klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok (a nyomásérzékeny ízületek száma és az orvos általános értékelése) tekintetében. A biztonságossági profil megegyezett azzal, mint amit más JIA vizsgálatokban figyeltek meg.

A fővizsgálatba bevont 127 betegből 109-en vettek részt a nyílt elrendezésű, kiterjesztési szakaszban, amelyben a betegeket további 8 éven keresztül követték, összesen legfeljebb 10 évig. A kiterjesztési szakasz végére 109-ből 84 beteg (77%) teljesítette a vizsgálatot; 27 beteg (25%) közben aktívan kapta az etanerceptet, 7 beteg (6%) felfüggesztette a kezelést enyhe/inaktív betegség miatt; 5 beteg (5%) korábbi megvonás után újrakezdte az Etanercept-kezelést; 45 beteg (41%) abbahagyta az Etanercept-kezelést (de továbbra is megfigyelés alatt maradt); 109-ből 25 beteg (23%) pedig véglegesen kilépett a vizsgálatból. A klinikai állapotban beállt javulás, amelyet a fővizsgálat során elértek, általában fennmaradt minden hatásossági végpont esetén a teljes utánkövetési időszakban. Az Etanercept-et aktívan kapó betegeknek a kiterjesztési szakasz során egy alkalommal opcionálisan lehetőségük volt belépni egy megvonási- újbóli alkalmazási időszakba az alapján, hogy a vizsgálóorvos hogyan ítélte meg a klinikai választ.

30 beteg lépett be a megvonási időszakba. 17 beteg esetében jelentették a betegség fellángolását (a fellángolás definíciója: a 6 ACR Pedi paraméter közül legalább 3 paraméter $\geq 30\%$ -os romlása, miközben $\geq 30\%$ -os javulás a 6 paraméter közül legfeljebb 1 esetben fordul elő, és minimum 2 gyulladt ízület); az Etanercept-kezelés megvonása és a betegség fellángolása között eltelt idő mediánja 190 nap volt. 13 betegnél újból alkalmazták a kezelést, a megvonás és az újrakezdés között eltelt idő mediánját 274 napra becsülték. Az adatpontok kis száma miatt ezeket az eredményeket óvatosan kell értelmezni.

A biztonságossági profil összhangban volt a fővizsgálatban megfigyeléssel.

Nem történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy milyen hatásai lennének a folytatólagos etanercept-kezelésnek azoknál a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél, akik az etanercept-terápia első 3 hónapjában nem reagáltak a kezelésre. Nem végeztek továbbá vizsgálatokat annak tanulmányozására sem, hogy hogyan reagálnának a juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek hosszútávú etanercept-kezelés után a javasolt dózis csökkentésére.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek

Az etanercept hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 211, 4 és 17 év közötti korú, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban (a következők szerint meghatározva: sPGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12) szenvedő gyermek betegnél vizsgálták. A beválasztott betegek korábban fényterápiát vagy szisztémás kezelést kaptak, vagy lokális kezelésre nem megfelelően reagáltak.

A betegek 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) etanerceptet vagy placebót kaptak hetente egyszer 12 héten keresztül. A 12. héten több etanerceptre randomizált betegnél volt megfigyelhető pozitív hatásossági válasz (például PASI 75), mint placebóra randomizálnál.

Gyermekkori plakkos psoriasis eredmények a 12. héten

	Etanercept 0,8 mg/testtömegkg hetente egyszer (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „nincs bőrtünet” vagy „minimális”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Rövidítések: sPGA-státikus Physician Global Assessment

^a. $p < 0,0001$ placebóval összehasonlítva

A 12 hetes kettős vak kezelési periódus után minden beteg 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb 50 mg) etanerceptet kapott további 24 héten át. A nyílt elrendezésű periódusban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak ahhoz, mint amit a kettős vak periódus során figyeltek meg.

A randomizált megvonásos periódusban a placebóra újrarandomizált betegek között jelentősen több beteg esetében tapasztaltak visszaesést (a PASI 75 válasz elvesztése) összehasonlítva azokkal, akiket etanerceptre randomizáltak újra. A kezelés folytatása esetén a hatás a 48. hétig fennmaradt.

A heti egyszer 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 50 mg) dózisban alkalmazott etanercept hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát a fent részletezett 48 hetes vizsgálaton kívül egy 181, plakkos psoriasisos gyermekgyógyászati beteggel, legfeljebb két éven át folytatott nyílt elrendezésű vizsgálat kiterjesztésében értékelték. Az etanerceptre vonatkozó hosszútávú tapasztalatok általában hasonlóak voltak, mint az eredeti, 48 hetes vizsgálatban, és nem tártak fel semmilyen új biztonságossági adatot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az etanercept szérumszintjét enzimhez kötött immunszorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA) módszerrel határozták meg, mely az eredeti molekulák mellett a bomlástermékeket is kimutatja.

Felszívódás

Az etanercept a bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Legnagyobb koncentrációját a vérben az egyszeri beadást követő 48 óra múlva éri el. A gyógyszer abszolút biohasznosulása 76%-os. Heti kétszeri dózis adásával a steady-state szérumkoncentráció várhatóan kb. kétszerese annak, mint ami 1 dózissal érhető el. 25 mg etanercept bőr alá adott injekció egyszeri beadását követően az átlagos maximális szérumkoncentráció egészséges önkéntesek esetében $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, a görbe alatti terület $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{óra/ml}$ volt. A kezelt RA-s betegekben a dinamikus egyensúlyi állapotban mért átlagos szérumkoncentráció-profilok a heti egyszer adott 50 mg etanercept esetében ($n = 21$) $2,4 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,2 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $297 \text{ mg} \times \text{óra/l}$ részleges AUC-értéket, a heti kétszer adott 25 mg etanercept esetében ($n = 16$) $2,6 \text{ mg/l}$ C_{max} -értéket, $1,4 \text{ mg/l}$ C_{min} -értéket és $316 \text{ mg} \times \text{óra/l}$ részleges AUC-értéket mutattak. Egy egészséges önkéntesekkel végzett nyílt elrendezésű, egydózisos, két kezelési sémájú, keresztezett elrendezésű vizsgálatban az egyszeri 50 mg/ml etanercept injekció és a két, egyidejűleg adott 25 mg/ml etanercept injekció bioekvivalensnek bizonyult.

Spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében a populációs farmakokinetikai analízissel végzett vizsgálat szerint az etanercept steady state AUC-érték a heti egyszer adott 50 mg etanercept ($n = 154$) esetén $466 \mu\text{g} \times \text{óra/ml}$, és a heti kétszer adott 25 mg esetén ($n = 148$) $474 \mu\text{g} \times \text{óra/ml}$ volt.

Eloszlás

Az etanercept koncentráció/idő görbe leírásához biexponenciális görbe szükséges. A centrális megoszlási térfogat 7,6 l, míg a steady state állapotban mért megoszlási térfogat 10,4 l.

Elimináció

Az etanercept lassan ürül ki a szervezetből. Felezési ideje hosszú, hozzávetőlegesen 70 óra. A clearance értéke körülbelül 0,066 l/óra rheumatoid arthritises betegek esetében, ami valamivel alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesekben mért 0,11 l/óra. Ezen kívül az etanercept farmakokinetikája a rheumatoid arthritises, valamint a spondylitis ankylopoeticában és plakkos psoriasisban szenvedő betegek esetében hasonló volt.

Nem találtak farmakokinetikai különbséget a férfiak és a nők között.

Linearitás

Dózisarányosságot formálisan nem vizsgáltak, de a clearance a dózistartomány egészében látszólag nem telítődik.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Bár jelzett etanercept betegeknek és önkénteseknek történő beadását követően a radioaktivitás a vizelettel eliminálódik, akut veseelégtelenség esetén nem figyeltek meg magasabb etanercept koncentrációkat. Vesekárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Májkárosodás

Akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem figyeltek meg magasabb etanercept-koncentrációt. Májkárosodásban a dózis megváltoztatása nem szükséges.

Idősek

Időskor hatását az etanercept-szérumkoncentrációk populációs farmakokinetikai analízisével vizsgálták. A 65 és 87 év közöttiek clearance és megoszlási térfogat értékelése hasonló volt a 65 évesnél fiatalabbak körében mért értékekhez.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő gyermekek és serdülők

69 poliarticularis lefolyású juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő 4-17 év közötti gyermeket vizsgáltak heti kétszer alkalmazott 0,4 mg etanercept/testtömegkilogramm dózis mellett 3 hónapon keresztül. A szérumkoncentráció-profil mindenben nagyon hasonló volt a rheumatoid arthritiben szenvedő felnőttekéhez. A legfiatalabb (4 éves) gyermeknél csökkent clearance-t (a testtömegre normalizálva emelkedett clearance-t) észleltek az idősebb gyermekek (12 éves), illetve a felnőttek clearance-ével összehasonlítva. A dózisszimuláció arra enged következtetni, hogy míg az idősebb gyermekek (10-17 év) szérumszintjei a felnőttekéhez közelállók lesznek, addig a fiatalabb gyermekeké jelentősen alacsonyabb lesz.

Plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek és serdülők

Gyermeckori plakkos psoriasisban szenvedő betegek (4-17 éves korúak) 48 hétig hetente egyszer 0,8 mg/testtömegkg (legfeljebb heti 50 mg-os dózis) etanerceptet kaptak. Az átlagos steady state szérum maradékkoncentrációk 1,6 és 2,1 mcg/ml között voltak a 12., 24. és 48. héten. Ezek a gyermeckori plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél mért átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint amiket a juvenilis idiopathiás arthritiben szenvedő betegeknél figyeltek meg (hetente kétszer

0,4 mg/testtömegkg, legfeljebb heti 50 mg-os dózisu etanercept kezelésben részesültek). Ezek az átlagkoncentrációk hasonlóak voltak, mint a plakkos psoriasis miatt kezelt felnőtt betegeknel, akik hetente kétszer 25 mg etanercept kezelésben részesültek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az etanercept toxikológiai vizsgálatai során nem találtak nyilvánvaló dózislimitáló vagy célszervi toxikus reakciót. In vitro és in vivo vizsgálatsorozatok szerint az etanercept nem genotoxikus. Az etanercept karcinogenitására, fertilitásra, postnatalis toxicitására vonatkozó standard vizsgálatok a neutralizáló antitestek rágcslókban való termelődése miatt nem történtek.

Egereknek és patkányoknak bőr alá adott egyszeri 2000 mg/ttkg, illetve intravénásan adott egyszeri 1000 mg/ttkg dózis nem bizonyult letálisnak, és nem járt jelentős toxikus tünetekkel. A cynomolgus majmoknak 4 vagy 26 egymást követő héten át folyamatosan heti két alkalommal bőr alá adott 15 mg/ttkg dózisu – ami az AUC-alapú szérumkoncentráció tekintetében 27-szerese volt annak, ami emberben az ajánlott 25 mg-os dózis után mérhető – etanercept-kezelés során nem mutatkozott dóziskorlátozó vagy célszervi toxicitás.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát
Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
Glicin
Szacharóz
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy tollat tartsa a dobozában.

A Fubelv legfeljebb 25 °C-os hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Fubelv-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fubelv 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A 0,5 ml oldatot tartalmazó fecskendő 1-es típusú átlátszó üvegből készült és 27G-s tűvel és merev

tüvédővel és FluroTec bevonatú brómbutil gumidugóval van ellátva.

A Fubelv 4 előretöltött fecskendőt, 12 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, 8 előretöltött fecskendőt (2×4 előretöltött fecskendőt) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban, valamint 24 előretöltött fecskendőt (2×12 előretöltött fecskendőt) tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

A 0,5 ml oldatot tartalmazó fecskendő 1-es típusú átlátszó üvegből készült és 27G-s tűvel és merev tüvédővel és FluroTec bevonatú brómbutil gumidugóval van ellátva.

A Fubelv 4 előretöltött fecskendőt, valamint 12 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Fubelv előretöltött fecskendőt tartalmazó előretöltött injekciós toll. Az injekciós tollban az 1 ml oldatot tartalmazó fecskendő 1-es típusú átlátszó üvegből készült és 27G-s rozsdamentes tűvel és merev tüvédővel és FluroTec bevonatú brómbutil gumidugóval van ellátva.

A Fubelv 4 előretöltött injekciós tollat, valamint 12 előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Beadás előtt meg kell várni, míg a Fubelv egyszer használatos, előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegszik (körülbelül 30 perc). Az oldat semmilyen más módon sem melegíthető. Ezt követően azonnali felhasználás javasolt.

A tüvédőt nem szabad eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött fecskendő el nem éri a szobahőmérsékletet.

Az oldatnak átlátszónak vagy opálosnak, és színtelennek vagy sárga színűnek kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszecskeket.

A beadásra vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Használati útmutató”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Az injekció beadása előtt meg kell várni, míg a Fubelv egyszer használatos előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletre melegszik (kb. 30 perc). A tüvédőt nem szabad eltávolítani mindaddig, míg az előretöltött fecskendő el nem éri a szobahőmérsékletet.

Az ellenőrzőablakot szemügyre véve az oldatnak tisztának vagy opálosnak, színtelennek vagy sárga színűnek kell lennie, és kis méretű, áttetsző vagy fehér színű fehérjereszecskeket.

A beadásra vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, „Használati útmutató”.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Biocon Biologics Ireland Limited

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/26/2023/001
EU/1/26/2023/002
EU/1/26/2023/003
EU/1/26/2023/004
EU/1/26/2023/005
EU/1/26/2023/006
EU/1/26/2023/007
EU/1/26/2023/008

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lupin Limited (Biotech Division)

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Biocon Biologics Ireland Limited

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
 - ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt az egyes tagállamokban alkalmaznák az etanerceptet, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, ideértve a kommunikációs médiumokat, a terjesztési módokat és a program egyéb szempontjait.

Az oktatási program célja a súlyos fertőzések kockázatának csökkentése.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol az etanercept forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan etanerceptet ír fel, hozzáférjen a következő oktatási anyagokhoz/megkapja azokat:

Pácienskártya

- Az etanercept-kezelés növelheti a fertőzés kockázatát
- A biztonsági aggály jelei vagy tünetei, és mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni
- Az etanerceptet felíró orvos elérhetőségei

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A 25 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA – 4 db-os és 12 db-os csomagolás****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fubelv 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, glicin, szacharóz, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő

12 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,

Millbank Business Park,

Lucan, Dublin,

K78 X5W6,

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2023/001 4 db előretöltött fecskendő

EU/1/26/2023/002 12 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fubelv 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 25 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ KÖZVETLEN DOBOZA (blue box nélkül) a gyűjtőcsomagolás összetevője – 12 db vagy 4 db előretöltött fecskendő

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fubelv 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, glicin, szacharóz, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

12 db előretöltött fecskendő

4 db előretöltött fecskendő

A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,

Millbank Business Park,

Lucan, Dublin,

K78 X5W6,

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2023/008 24 db (2 x 12 db előretöltött fecskendő)

EU/1/26/2023/003 8 db (2 x 4 db előretöltött fecskendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Fubelv 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 25 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA (blue box-szal) gyűjtőcsomagolás – 24 db (2x12 db előretöltött fecsekendő) vagy 8 db (2x4 db előretöltött fecsekendő)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fubelv 25 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg etanercept előretöltött fecsekendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, glicin, szacharóz, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 24 db (2x 12 db előretöltött fecsekendő)

Gyűjtőcsomagolás: 8 db (2x 4 db előretöltött fecsekendő)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,

Millbank Business Park,

Lucan, Dublin,

K78 X5W6,

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2023/008 24 db (2 x 12 db előretöltött fecskendő)

EU/1/26/2023/003 8 db (2 x 4 db előretöltött fecskendő)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fubelv 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE (25 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Fubelv 25 mg injekció
etanercept
sc.

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ 50 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, glicin, szacharóz, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött fecskendő

12 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2023/004 4 db előretöltött fecskendő

EU/1/26/2023/005 12 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fubelv 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE (50 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Fubelv 50 mg injekció
etanercept
sc.

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**AZ 50 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
etanercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, glicin, szacharóz, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db előretöltött injekciós toll

12 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A további lehetséges tárolási feltételeket lásd a betegtájékoztatóban.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Biocon Biologics Ireland Limited

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2023/006 4 db előretöltött injekciós toll

EU/1/26/2023/007 12 db előretöltött injekciós toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fubelv 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE (50 MG-OS ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Fubelv 50 mg injekció
etanercept
sc.

2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Fubelv 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben etanercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát, mely fontos biztonságossági információkat tartalmaz. Ezeket Önnek tudnia kell, mielőtt Fubelv-kezelést kapna és amíg Fubelv-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermeke tüneteihez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fubelv és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fubelv alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Fubelv-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fubelv-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Fubelv és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fubelv hatóanyaga az etanercept.

A Fubelv olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladások keltő fehérje hatását. A gyógyszer csökkent bizonyos betegségek által kiváltott gyulladásokat.

Felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) a Fubelv a következőkre alkalmazható:

- közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladás** (hosszan fennálló, elsősorban ízületeket érintő autoimmun rendellenesség);
- **arthritisz pszoriatica** (az ízületi gyulladás olyan típusa, amely a szervezet bármely ízületét érintheti);
- súlyos **axiális spondiloarthritisz** (a gerinc és/vagy a keresztcsonti–csípőcsonti ízületet érintő krónikus gyulladás) beleértve a **spondilitisz ankilopoetikát** (a gerincet érintő ízületi gyulladás);
- közepesen súlyos vagy súlyos **pikkelysömör** (kiemelkedő, piros, pikkelyes foltok a bőrön).

Minden esetben a Fubelv-et általában akkor alkalmazzák, ha nem reagált kellőképpen más általánosan alkalmazott gyógyszerekre, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid artritisz kezelésére ezt a gyógyszert leggyakrabban metotrexáttal kombinációban alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a Fubelv lassítja a reumatoid artritisz által okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő betegekben többszörös ízületi érintettség esetén ez a gyógyszer javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Olyan betegek esetében, akiknek többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik vannak (például a kezek, csuklók és lábak), ez a gyógyszer lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A Fubelv-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliartritisz) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoartritisz) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult artritisz) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra.
- Súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a Fubelv alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Fubelv-et

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek allergiás az etanerceptre vagy a Fubelv bármely (6. pontban felsorolt) segédanyagára. Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (például mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Fubelv injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- ha Ön vagy a gyermek esetében súlyos vérmérgezés (szepszis) fokozott kockázata áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához;
- ha Ön vagy a gyermek bármilyen fertőző betegségben szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fubelv alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (például mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.

- **Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás:** Ha Önnél vagy a gyermekénél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, orvosa fokozottan ellenőrizheti az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést.
- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapotban van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa orvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal mondja el orvosának. Orvosa dönthet úgy, hogy miután Ön befejezi a Fubelv-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.
- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel Fubelv-vel kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a betegkártyára. Nagyon fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön vagy gyermeke korábban bármikor már szenvedett tuberkulózisban, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitisz B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a Fubelv-kezelés okozhatja a hepatitisz B újbóli aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.
- **Hepatitisz C:** Mondja el orvosának, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz C fertőzése van. Lehetséges, hogy orvosa figyelemmel kívánja kísérni az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság esetén azonnal értesítse kezelőorvosát. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a Fubelv-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** Orvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladás, vagy transzverz mielitisze (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a gyógyszerrel végzett kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van (ilyenkor a szívizom nem úgy pumpálja a vért, ahogy kellene), mert ezt a gyógyszert ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Daganatos betegség:** Tájékoztassa orvosát, mielőtt ezt a gyógyszert kapná, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. Ezt a gyógyszert alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rosszindulatú daganatos megbetegedés kialakulásának a kockázata. Etanerceptet vagy az etanercepttel megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rosszindulatú daganatos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány Fubelv-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedése alakult ki. Tájékoztassa orvosát, ha Önnél vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki, vagy bőrkinövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Alkoholizmus:** Ez a gyógyszer nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.

- **Wegener-granulomatózis:** Ez a gyógyszer nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg (diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Orvosa dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a gyógyszer alkalmazása alatt.

Gyermekek és serdülők

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még a Fubelv-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint például a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés időtartama alatt. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

A Fubelv nem alkalmazható 62,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

A Fubelv nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Fubelv

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve a szulfaszalazint), beleértve a vénynélkül kapható készítményeket is.

Ön vagy a gyermek **nem alkalmazhat** olyan gyógyszert a Fubelv-vel együtt, mely anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaz.

Terhesség és szoptatás

A Fubelv terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha egyértelműen szükséges. Forduljon kezelőorvosához, ha terhes lett, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha Ön a terhesség alatt Fubelv-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több veleszületett rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem ilyen, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett veleszületett rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályszerűség. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt etanerceptet kapott.

Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot.

Beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne az Fubelv-kezelés alatt. Fontos, hogy mielőtt gyermeke bármilyen oltást kapna, tájékoztassák gyermeke orvosait és az egyéb egészségügyi szakembereket a terhesség és szoptatás ideje alatti Fubelv-kezelésről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Fubelv nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Fubelv nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Fubelv-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a Fubelv hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Alkalmazás felnőtt betegek esetén

Reumatoid arthritisz, pszoriázisos ízületi gyulladás és axiális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz ankilopoetika

A szokásos adag heti 2 alkalommal 25 mg vagy heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva. Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő Fubelv adagolási gyakoriságot is.

Plakkos psoriasis

A szokásos adag heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg.

Heti kétszeri 50 mg-os adagolási rend is választható, legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a Fubelv-t használnia és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a Fubelv 12 hetet követően sem javít az Ön állapotán, orvosa az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők adagjának nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat.

A kezelőorvos határozza meg és rendeli a gyermek számára megfelelő hatáserősségű etanerceptet.

A Fubelv nem alkalmazható 62,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

Az etanercept egyéb, gyermekek számára alkalmas gyógyszerformájú készítményekként is elérhető.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól a szokásos adag 0,4 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 25 mg) etanercept hetente kétszer adva, vagy 0,8 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 50 mg) hetente egyszer adva.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknél 6 éves kortól a szokásos adag 0,8 mg testtömegkilogrammonként

(legfeljebb 50 mg), és hetente egyszer kell beadni. Ha a Fubelv nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, orvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A beadás menete

A Fubelv-et a bőr alá beadott injekcióként (szubkután) kell alkalmazni.

A Fubelv elkészítésének és befecskendezésének menetéről részletes útmutatást talál a Használati útmutató című 7. pontban.

Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze az oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a Fubelv beadása.

Ha az előírtnál több Fubelv-et alkalmazott

Ha nagyobb adag Fubelv-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával. Mindig legyen magánál a kérdéses gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Fubelv-et

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott napokon. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni az injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Fubelv alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több Fubelv-t. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán.**

- Nyelési vagy légzési nehézségek.
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata.
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés.
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban, mivel a fenti tünetek bármelyike az erre a gyógyszerre való allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, Ön vagy a gyermek sürgős orvosi ellátásra szorul.

- **Súlyos fertőző betegségre** utaló jelek, mint például magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom.
- **Vérképzőszervi betegségre** utaló jelek, mint például vérzés, véraláfutás vagy sápadtság.
- **Idegrendszeri betegségre** utaló jelek, mint például zsibbadás vagy bizsergés, látászavar, szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége.
- **A szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint például fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe.
- **Rosszindulatú daganatos** megbetegedések jelei: A rosszindulatú daganatos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rosszindulatú daganatos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, dudorok a bőrön vagy bőrkinövés.
- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint például fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar.
- **Bőrfarkas (lupusz)** vagy **bőrfarkasszerű betegség**, mint például testtömegváltozások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség.
- Az **erek gyulladásának** jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (néhány ritkán akár halálos kimenetelű is lehet). Ha a fentiek bármelyike jelentkezik Önnél, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán.

Az etanercept ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra.

- **Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):
Fertőzések (többek között nátha, orrmelléküreg-gyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat). (Ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran. Némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová korábban kapott injekciót.) és fejfájás.
- **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
Allergiás reakciók; láz; viszketés; saját, normális szövet elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése.
- **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőrallergiás fertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejtszám; alacsony vérlemezkeszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is

részesülő betegeknél az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik), hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testtömegcsökkenés vagy véres széklet (bélproblémák jele).

- **Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípoló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rosszindulatú daganatos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség új előfordulása; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik), a vesében a szűrletet előállító apró vesetestecskék károsodása, ami rossz veseműködéshez vezet (glomerulonefritisz).
- **Nagyon ritka** (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
A csontvelő képtelenné válik előállítani az életfontosságú vérsejteket.
- **Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg):
Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák); Kaposi-szarkóma (a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg, lila elváltozások formájában); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása, a dermatomiozitisznek (bőrkiütéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fubelv-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

A Fubelv legfeljebb 25 °C hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Fubelv-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a Fubelv-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a Fubelv-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet több mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 4 hét).

Vizsgálja meg a fecskendőben lévő oldatot. Átlátszónak vagy enyhén opálosnak és színtelennek vagy halványsárgának kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjérészecskéket. Ez a megjelenés normális. Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírtaktól eltérő részecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészához.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fubelv?

- A készítmény hatóanyaga az etanercept. Előretöltött fecskendőnként 25 mg vagy 50 mg etanerceptet tartalmaz.
- Egyéb összetevők a nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, glicin, szacharóz, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

Milyen a Fubelv külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fubelv előretöltött fecskendő formájában kerül forgalomba, amely átlátszó vagy opálos, színtelen vagy sárga oldatos injekciót tartalmaz.

A Fubelv 25 mg 4 db, 12 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, 2x 4 db előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban és 2x 12 db előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

A Fubelv 50 mg 4 db vagy 12 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Gyártó

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος
Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Használati útmutató

Ez a fejezet az alábbi alfejezeteket tartalmazza:

Bevezetés

1. lépés: Előkészületek az injekció beadásához
2. lépés: A beadás helyének kiválasztása
3. lépés: A Fubelv oldat beadása
4. lépés: A felhasznált eszközök kidobása

A következő utasítások elmagyarázzák a Fubelv injekció elkészítésének és beadásának módját. Olvassa el a használati utasítást a Fubelv alkalmazásának megkezdése előtt, valamint olvassa újra mindig, amikor felírnak Önnek egy újabb adagot a készítményből. Elképzelhető, hogy új információk kerülnek a dokumentumokba.

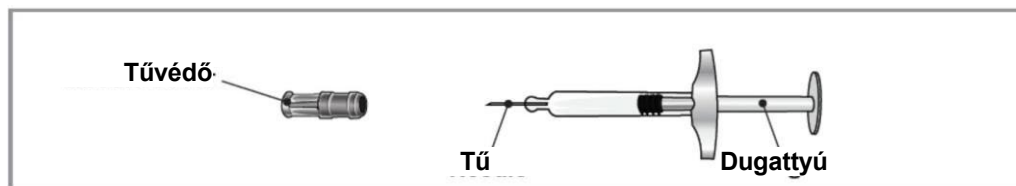
- Csak akkor próbálja beadni az injekciót saját magának, ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember már megmutatta Önnek, hogyan kell beadni az injekciót.

Az oldatot ne keverje más gyógyszerrel.

A csomagolás nem tartalmazza a következőket:

- Alkoholos törlőkendő
- Gézlap és ragtapasz
- Éles tárgyak kidobására szolgáló tartály

Az eszköz részei



1. lépés: Előkészületek az injekció beadásához

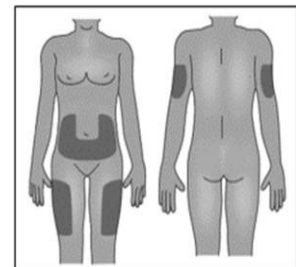
Keressen egy jól megvilágított, tiszta, sík felületet és helyezzen oda minden szükséges dolgot.

1. Vegye ki a hűtőszekrényből, és helyezze sík felületre az előretöltött fecskendőket tartalmazó dobozt. Vegyen ki egy darab előretöltött fecskendőt, és helyezze azt a munkafelületére. Ne rázza föl a Fubelv előretöltött fecskendőt. Ha a dobozban vannak még előretöltött fecskendők, tegye vissza azt a hűtőszekrénybe.
A Fubelv tárolására vonatkozó információkért kérjük, nézze meg az 5. pontot. Ha a tárolással kapcsolatban bármilyen kérdése felmerül, további útmutatásért kérjük, keresse fel orvosát, az ápolót vagy a gyógyszerészt.
2. Vizsgálja meg az oldatot:
 - Vegye szemügyre a gyógyszert a fecskendőtesten keresztül.
 - A gyógyszernek átlátszónak vagy opálosnak és színtelennek vagy sárgának kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszcskéket.
 - Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírttól eltérő részecskéket tartalmaz.
3. Várja meg, hogy a gyógyszer szobahőmérsékletre melegedjen:
Vegyen ki egy előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényben tárolt dobozból, majd beadás előtt hagyja 15–30 percig szobahőmérsékleten.
Ez fontos ahhoz, hogy a gyógyszer beadása könnyebb és kevésbé kellemetlen legyen.
 - Ne távolítsa el a tűvédőt, amíg készen nem áll az injekció beadására.
 - Ne használjon olyan melegítő eszközöket, mint például a mikrohullámú sütőt vagy meleg vizet az oldatos injekció felmelegítéséhez.
4. Gyűjtsön össze minden olyan további kelléket, melyekre az injekció beadásához szüksége lesz. Beleértve egy alkoholos törülközőt és a vattacsomót vagy gézlapot.
5. Szappannal és meleg vízzel mosson kezet.

2. lépés: A beadás helyének kiválasztása

1. Az injekciók három javasolt beadási helye: (1) a combközép elülső része; (2) a has; és (3) a felkar külső része (lásd 1. kép). Ha a hasba adja be az injekciót, olyan helyet válasszon, ami legalább 5 cm távolságra van a köldöktől. Amennyiben saját magának adja be az injekciót, ne használja a felkar külső részét.
2. Minden injekciót más-más helyre kell beadni. Az új injekció helye legalább 3 cm távolságra legyen a korábban beadott injekció helyétől. Ne adjon injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, piros vagy kemény. Ne adja be az injekciót hegekbe vagy striákba (segítségére lehet, ha a korábbi injekciózási helyekről feljegyzéseket készít).
3. Ha Önnek pszoriázisa van, ne alkalmazza az injekciót kiemelkedett, megvastagodott, bepírosodott vagy hámló bőrterületeken („pikkelysömörös bőrelváltozások esetén”).

1.kép



3. lépés: Az oldat beadása

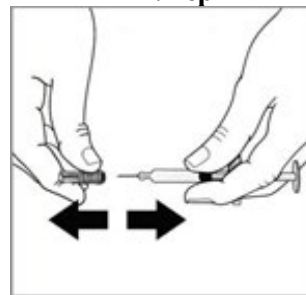
1. Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadására kiválasztott bőrterületet egy alkoholos

törlővel. Ehhez a területhez a továbbiakban az injekció beadásáig **NE** érjen hozzá.

2. Vegye föl az előretöltött fecskendőt a sík munkafelületről. Határozott húzó mozdulattal távolítsa el a tűvédő sapkát a fecskendőről (lásd 2. kép). **Ne csavarja vagy hajlítsa meg a tűvédőt az eltávolítás közben, mivel ezzel károsíthatja a tűt.**

Amikor leveszi a tűvédő sapkát, előfordulhat, hogy egy folyadékcsepp van a tű végén, ez normális. Ne érjen hozzá a tűhöz, és vigyázzon, hogy a tű se érjen hozzá semmihez. Ne érjen hozzá vagy ne ütögesse a dugattyút. Ez ugyanis a folyadék szivárgását okozhatja.

2. kép



3. Amikor az előbbieken megtisztított bőrfelület megszáradt, egyik kezével finoman csípje azt össze, és tartsa erősen. A másik kezében lévő fecskendőt tartsa a bőrfelületre úgy, mint egy ceruzát.

4. Gyors, hirtelen mozdulattal nyomja teljesen a tűt 45° és 90° közötti szögben a bőrbe (lásd 3. kép). Ki fogja tapasztalni, melyik az a szög, ami a legkevésbé kellemetlen Önnek. Legyen óvatos, ne nyomja a tűt a bőrbe túl lassan vagy erővel.

3.kép



5. Amikor a tűt teljesen benyomta a bőrbe, engedje el a bőrt, amit összefogva tart. A szabad kezével fogja a fecskendőt a hegyéhez közel, hogy stabilan tarthassa. Ezután nyomja be a dugattyút úgy, hogy az oldat teljes mennyiségét lassú, egyenletes tempóban befecskendezze (lásd 4. kép).

4.kép

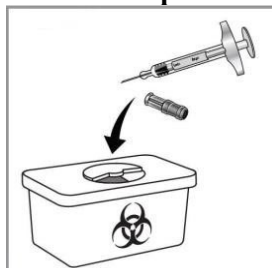


6. Amikor a fecskendő üres, húzza ki a tűt a bőrből, vigyázva arra, hogy ugyanolyan szögben tartsa, ahogy beszúrta. Az injekció beadási helye enyhén vérezhet. 10 másodpercig szorítson rá egy vattát vagy gézlapot az injekció helyére. Az injekció beadásának helyét ne dörzsölje. Ha szükséges, ragassza le.

4. lépés: A felhasznált eszközök kidobása

Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra szolgál. A fecskendőt és a tűt SOHA nem szabad még egyszer felhasználni! A tűre SOHA ne rakja vissza a védőkupakot. A tű és a fecskendő szakszerű megsemmisítését illetően kövesse kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerész utasításait (lásd 5. kép).

5 kép



Ha bármilyen kérdése merül fel vagy ha további információkra van szüksége, forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy a gyógyszerészéhez.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Fubelv 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban etanercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát, mely fontos biztonságossági információkat tartalmaz. Ezeket Önnek tudnia kell, mielőtt Fubelv-kezelést kapna és amíg Fubelv-kezelés alatt áll.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy a gondozásában lévő gyermeknek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez vagy a gondozásában lévő gyermeke tüneteéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4 pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Fubelv és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fubelv alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Fubelv-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fubelv-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

1. Milyen típusú gyógyszer a Fubelv és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Fubelv hatóanyaga az etanercept.

A Fubelv olyan gyógyszer, amelyet kétféle emberi fehérjéből állítanak elő. Gátolja egy másik, a testben lévő gyulladások keltő fehérje hatását. A gyógyszer csökkent bizonyos betegségek által kiváltott gyulladásokat.

Felnőtteknél (18 éves kor vagy a fölött) a Fubelv a következőkre alkalmazható:

- közepesen súlyos vagy súlyos **reumás ízületi gyulladás** (hosszan fennálló, elsősorban ízületeket érintő autoimmun rendellenesség);
- **arthritisz pszoriatica** (az ízületi gyulladás olyan típusa, amely a szervezet bármely ízületét érintheti);
- súlyos **axiális spondiloarthritisz** (a gerinc és/vagy a keresztcsonti–csípőcsonti ízületet érintő krónikus gyulladás) beleértve a **spondilitisz ankilopoetikát** (a gerincet érintő ízületi gyulladás);
- közepesen súlyos vagy súlyos **pikkelysömör** (kiemelkedő, piros, pikkelyes foltok a bőrön).

Minden esetben a Fubelv-et általában akkor alkalmazzák, ha nem reagált kellőképpen más általánosan alkalmazott gyógyszerekre, vagy azok nem megfelelőek az Ön számára.

Reumatoid arthritisz kezelésére ezt a gyógyszert leggyakrabban metotrexáttal kombinációban

alkalmazzák, de önmagában is alkalmazható, ha a metotrexát nem megfelelő az Ön számára. Akár önmagában, akár metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, a Fubelv lassítja a reumatoid arthritis által okozott szerkezeti károsodásokat, és javítja a mindennapi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Pszoriázisos ízületi gyulladásban szenvedő betegekben többszörös ízületi érintettség esetén ez a gyógyszer javíthatja a normál napi feladatok elvégzéséhez szükséges képességeket.

Olyan betegek esetében, akiknek **többszörös szimmetrikus ízületi fájdalmaik vagy ízületi duzzanataik** vannak (például a kezek, csuklók és lábak), ez a gyógyszer lelassíthatja a betegség által érintett ízületek szerkezeti károsodását.

A Fubelv-t gyermekek és serdülők számára is rendelhetik az alábbi betegségek kezelésére:

- A gyermekkori sokízületi gyulladás következő típusaiban, ha a metotrexát nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő a számukra:
 - Több ízület (reumatoid faktor pozitív vagy negatív) egyidejű gyulladásában (poliarthritis) és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban (oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére 2 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől
 - Pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől
- Az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban (entezitisszel társult arthritis) szenvedő betegek kezelésére 12 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől, ha a széleskörűen alkalmazott kezelés nem volt eléggé hatékony vagy az nem megfelelő számukra
- Súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek kezelésére 6 éves kortól és 62,5 kg testtömegetől, akik nem reagáltak kellőképpen a fényterápiára vagy más szisztémás kezelésekre, vagy nem részesülhetnek ilyen kezelésben.

2. Tudnivalók a Fubelv alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Fubelv-et

- ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek **allergiás az etanerceptre vagy a Fubelv bármely** (6. pontban felsorolt) segédanyagára. Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (például mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, ne folytassa a Fubelv injekció alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- ha Ön vagy a gyermek esetében **súlyos vérmérgezés** (szepszis) fokozott kockázata áll fenn. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához;
- ha Ön vagy a gyermek **bármilyen fertőző betegségben** szenved. Ha bizonytalan, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fubelv alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Allergiás reakciók:** Ha Ön vagy a gyermek allergiás tüneteket (például mellkasi szorító érzést, nehézlégzést, szédülést, bőrkiütéseket) tapasztal, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és haladéktalanul értesítse orvosát.
- **Fertőző betegségek/műtéti beavatkozás:** Ha Önnél vagy a gyermekénél fertőző betegség alakult ki, vagy ha nagyobb műtéti beavatkozás előtt áll, orvosa fokozottan ellenőrizheti az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést.

- **Fertőző betegségek/cukorbetegség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek visszatérő jellegű fertőzései vannak, vagy cukorbetegségben szenved, illetve bármely más, a fertőző betegségek kockázatát növelő állapotban van.
- **Fertőző betegségek/megfigyelés:** Tájékoztassa orvosát, ha nemrégiben Európán kívülre utazott. Ha önmagán vagy gyermekén olyan fertőzésre utaló tüneteket észlel, mint a láz, hidegrázás vagy köhögés, azonnal mondja el orvosának. Orvosa dönthet úgy, hogy miután Ön befejezi a Fubelv-kezelést, további megfigyelés alatt tartja Önt vagy a gyermeket fertőző betegség kialakulása miatt.
- **Tüdőbaj (tuberkulózis):** Mivel Fubelv-vel kezelt betegeknél tuberkulózisos eseteket jelentettek, kezelőorvosa az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a tuberkulózis jeleit és tüneteit. Ebbe beletartozhat egy alapos kórtörténet felvétele, egy mellkasröntgen és egy tuberkulin teszt. A tesztek elvégzését fel kell jegyezni a betegkártyára. Nagyon fontos, hogy elmondja orvosának, ha Ön vagy gyermeke korábban bármikor már szenvedett tuberkulózisban, vagy ha közeli kapcsolatban állt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha a tuberkulózis tünetei (mint a tartós köhögés, súlyvesztés, levertség, alacsony láz) vagy bármely más fertőző betegség alakul ki Önnél a kezelés során, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- **Hepatitisz B:** Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése van vagy bármikor volt. Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés megkezdése előtt kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy van-e Önnek vagy gyermekének hepatitisz B fertőzése. Azoknál a betegeknél, akik korábban hepatitisz B vírussal fertőződtek, a Fubelv-kezelés okozhatja a hepatitisz B újbóli aktiválódását. Ha ez bekövetkezik, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.
- **Hepatitisz C:** Mondja el orvosának, ha Önnek vagy gyermekének hepatitis C fertőzése van. Lehetséges, hogy orvosa figyelemmel kívánja kísérni az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést, amennyiben a fertőzés rosszabbodna.
- **Vérképzőszervi betegségek:** Tartósan fennálló láz, torokgyulladás, könnyen kialakuló kék foltok, vérömlenyek, vérzés vagy sápadtság esetén azonnal értesítse kezelőorvosát. E tünetek súlyos, életveszélyes vérképzőszervi rendellenességre utalhatnak, amely a Fubelv-kezelés azonnali felfüggesztését igényelheti.
- **Idegrendszeri és szembetegségek:** Orvosát tájékoztassa, ha Ön vagy a gyermek szklerózis multiplexben szenved, szemideggyulladása, vagy transzverz mielitisze (a gerincvelő gyulladása) van. Ez esetben kezelőorvosa dönti el, hogy a gyógyszerrel végzett kezelés megfelelő-e.
- **Pangásos szívelégtelenség:** Tájékoztassa orvosát, ha Önnek vagy a gyermeknek pangásos szívelégtelensége van (ilyenkor a szívizom nem úgy pumpálja a vért, ahogy kellene), mert ezt a gyógyszert ilyen körülmény esetén óvatosan szükséges alkalmazni.
- **Daganatos betegség:** Tájékoztassa orvosát, mielőtt ezt a gyógyszert kapná, ha limfómája (egyfajta vérrák) vagy bármilyen más rosszindulatú daganatos megbetegedése van vagy korábban bármikor volt. Olyan súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség régóta fennáll, az átlagosnál nagyobb lehet a limfóma kialakulásának a kockázata. Ezt a gyógyszert alkalmazó gyermekeknél és felnőtteknél magasabb lehet a limfóma vagy más rosszindulatú daganatos megbetegedés kialakulásának a kockázata. Etanerceptet vagy az etanercepttel megegyező módon ható gyógyszert kapó néhány gyermeknél és serdülőnél rosszindulatú daganatos megbetegedés alakult ki (közte szokatlan típusúak), mely olykor halálos kimenetelű volt. Néhány Fubelv-t kapó betegnél a bőr daganatos megbetegedése alakult ki. Tájékoztassa orvosát, ha Önnél vagy a gyermeknél bármilyen bőrelváltozás alakul ki, vagy bőrkínövés keletkezik.
- **Bárányhimlő:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek bárányhimlő-fertőzés veszélyének van kitéve az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés időtartama alatt. Kezelőorvosa eldönti, hogy szükséges-e bárányhimlő elleni megelőző kezelés.
- **Alkoholizmus:** Ez a gyógyszer nem alkalmazható az alkoholizmus okozta májgyulladás (hepatitisz) kezelésére. Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek korábban alkoholfüggő volt.
- **Wegener-granulomatózis:** Ez a gyógyszer nem javasolt a Wegener-granulomatózis kezelésére, amely egy ritka gyulladásos betegség. Ha Ön vagy a gondozásában lévő gyermek Wegener-granulomatózisban szenved, tájékoztassa kezelőorvosát.
- **Antidiabetikus gyógyszerek:** Tájékoztassa orvosát, ha Ön vagy a gyermek cukorbeteg

(diabéteszes) vagy olyan gyógyszert szed, amit a cukorbetegség kezelésére alkalmaznak. Orvosa dönthet úgy, hogy Önnek vagy a gyermeknek kevesebb antidiabetikus gyógyszerre van szüksége a gyógyszer alkalmazása alatt.

Gyermekek és serdülők

- **Védőoltások:** Ha egy mód van rá, a gyermek kapjon meg minden szükséges védőoltást még a Fubelv-kezelés megkezdése előtt. Bizonyos védőoltások, mint például a szájon át adható poliovírus vakcina, nem alkalmazható az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés időtartama alatt. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön vagy a gyermek bármilyen védőoltást kapna.

A Fubelv nem alkalmazható 62,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

A Fubelv nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb, több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban szenvedő, vagy 12 évesnél fiatalabb, az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, vagy 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Fubelv

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (beleértve a szulfaszalazint), beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Ön vagy a gyermek **nem alkalmazhat** olyan gyógyszert a Fubelv-vel együtt, mely anakinra vagy abatacept hatóanyagot tartalmaz.

Terhesség és szoptatás

A Fubelv terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha egyértelműen szükséges. Forduljon kezelőorvosához, ha terhes lett, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha Ön a terhesség alatt Fubelv-t kapott, csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve. Emellett egy kutatási vizsgálat arra utal, hogy a terhesség alatt etanercepttel kezelt anyák gyermekei esetében több veleszületett rendellenesség alakult ki, mint azoknál, akik nem kaptak sem ilyen, sem másfajta hasonló (TNF-antagonista) gyógyszert, de a jelentett veleszületett rendellenességek típusait tekintve nem volt szabályszerűség. Egy másik vizsgálatban nem észlelték a veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát, amikor az anya a terhesség alatt etanerceptet kapott. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e az Ön gyermekét fenyegető lehetséges kockázatot.

Beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatni szeretne az Fubelv-kezelés alatt. Fontos, hogy mielőtt gyermeke bármilyen oltást kapna, tájékoztassák gyermeke orvosait és az egyéb egészségügyi szakembereket a terhesség és szoptatás ideje alatti Fubelv-kezelésről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Fubelv nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Fubelv nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Fubelv-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a Fubelv hatását túlzottan erősnek vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Alkalmazás felnőtt betegek esetén

Reumatoid arthritisz, pszoriázisos ízületi gyulladás és axiális spondiloarthritisz, ezen belül spondilitisz ankilopoetika

A szokásos adag heti 2 alkalommal 25 mg vagy heti egy alkalommal 50 mg injekció a bőr alá beadva. Kezelőorvosa azonban előírhat az Ön részére ettől eltérő Fubelv adagolási gyakoriságot is.

Plakkos psoriasis

A szokásos adag heti kétszer 25 mg vagy heti egyszer 50 mg.

Heti kétszeri 50 mg-os adagolási rend is választható, legfeljebb 12 héten keresztül, melyet heti kétszeri 25 mg-os vagy heti egyszeri 50 mg-os adagolás követ.

Kezelőorvosa az Ön gyógyszerre adott válasza alapján fogja eldönteni, mennyi ideig kell a Fubelv-t használnia és szükséges-e egy ismételt kezelés. Ha a Fubelv 12 hetet követően sem javít az Ön állapotán, orvosa az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés leállítását javasolhatja Önnek.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekek vagy serdülők adagjának nagysága és az adagok gyakorisága testtömegtől és a betegségtől függően változhat.

A kezelőorvos határozza meg és rendeli a gyermek számára megfelelő hatásereőségű etanerceptet.

A Fubelv nem alkalmazható 62,5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

Az etanercept egyéb, gyermekek számára alkalmas gyógyszerformájú készítményként is elérhető.

Több ízület egyidejű gyulladásában és kiterjedt, néhány ízületet érintő gyulladásban 2 éves kortól, vagy az íntapadási helyek gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladásban vagy pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban 12 éves kortól a szokásos adag 0,4 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 25 mg) etanercept hetente kétszer adva, vagy 0,8 mg/testtömegkilogramm (legfeljebb 50 mg) hetente egyszer adva.

Pikkelysömörben szenvedő betegeknél 6 éves kortól a szokásos adag 0,8 mg testtömegkilogrammonként (legfeljebb 50 mg), és hetente egyszer kell beadni. Ha a Fubelv nem gyakorol hatást a gyermek állapotára 12 hét után, orvosa azt javasolhatja, hogy hagyja abba a gyógyszer alkalmazását.

A beadás menete

A Fubelv-et a bőr alá beadott injekcióként (szubkután) kell alkalmazni.

A Fubelv elkészítésének és befecskendezésének menetéről részletes útmutatást talál a Használati útmutató című 7. pontban.

Semmilyen más gyógyszerrel ne keverje össze az oldatot.

Ajánlatos naplót vezetni, hogy emlékezzen arra, mely napokon esedékes a Fubelv beadása.

Ha az előírtnál több Fubelv-et alkalmazott

Ha nagyobb adag Fubelv-t adott be, mint amennyi szükséges (vagy egyszeri alkalommal túl sokat injekciózott be, vagy túl gyakori injekciózás miatt), azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Mindig legyen magánál a kérdéses gyógyszeres doboz, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Fubelv-et

Ha véletlenül elfelejt beadni egy adagot, ezt minél hamarabb pótolja, kivéve, ha a következő adag másnap esedékes. Ebben az esetben az elfelejtett adagot ki kell hagynia. Ezek után folytassa a kezelést a megszokott napokon. Ha csak akkor jut eszébe, hogy elfelejtette beadni az injekciót, amikor már a következő adag esedékes, ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot ugyanazon a napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Fubelv alkalmazását

Tünetei a gyógyszer elhagyása után visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók

Ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, ne alkalmazzon több Fubelv-t. **Azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán.**

- Nyelési vagy légzési nehézségek.
- Az arc, a torok, a kézfej vagy a lábfej duzzanata.
- Idegesség, szorongásérzet, szívdobogásérzés, a bőr hirtelen kipirosodása és/vagy hirtelen kimelegedés.
- Súlyos bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket).

Súlyos allergiás reakciók előfordulása ritka. Azonban, mivel a fenti tünetek bármelyike az erre a gyógyszerre való allergiára utalhat, azonnal forduljon orvoshoz.

Súlyos mellékhatások

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, Ön vagy a gyermek sürgős orvosi ellátásra szorul.

- **Súlyos fertőző betegségekre** utaló jelek, mint például magas láz, amelynek kísérője lehet köhögés, nehézlégzés, hidegrázás, gyengeség vagy egyes bőrterületeken vagy ízületeknél jelentkező forróság, pirosság, érzékenység, fájdalom.
- **Vérképzőszervi betegségekre** utaló jelek, mint például vérzés, véraláfutás vagy sápadtság.
- **Idegrendszeri betegségekre** utaló jelek, mint például zsibbadás vagy bizsergés, látászavar,

szemfájdalom vagy a kar vagy láb gyengesége.

- A **szívelégtelenségre** vagy **súlyosbodó szívelégtelenségre** utaló jelek, mint például fáradtság vagy nehézlégzés aktív tevékenység közben, a boka duzzanata, feszülő érzés a nyakban vagy a hasban, éjszakai nehézlégzés vagy köhögés, a körmök vagy az ajkak kékes színe.
- **Rosszindulatú daganatos** megbetegedések jelei: A rosszindulatú daganatos megbetegedések a test bármely részét, közte a bőrt és a vért is érinthetik, és a lehetséges jelek függenek a rosszindulatú daganatos megbetegedés típusától és helyétől. Ilyen jelek közé tartozhat a fogyás, láz, duzzanat (fájdalommal vagy a nélkül), tartós köhögés, dudorok a bőrön vagy bőrkinövés.
- Az **autoimmun reakciók** (amikor olyan ellenanyagok képződnek, amelyek megtámadják a test egészséges szöveteit) jelei, mint például fájdalom, viszketés, gyengeség, valamint kóros légzés, gondolkodás-, érzékelés- vagy látászavar.
- Bőrfarkas (lupusz) vagy bőrfarkasszerű betegség, mint például testtömegváltozások, tartós kiütés, láz, ízületi vagy izomfájdalom vagy kimerültség.
- Az erek gyulladásának jelei, mint fájdalom, láz, a bőr pirossága vagy melegsége vagy viszketés.

Habár ezek ritka vagy nem gyakori mellékhatások, azonban súlyos állapotok (néhány ritkán akár halálos kimenetelű is lehet). Ha a fentiek bármelyike jelentkezik Önnél, azonnal beszéljen kezelőorvosával, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán.

Az etanercept ismert mellékhatásai a következőkben csökkenő gyakoriság szerinti csoportokba rendezve kerülnek megadásra.

- **Nagyon gyakori** (10 betegből 1-nél több beteget érinthet):
Fertőzések (többek között nátha, orrmelléküreg-gyulladás, légcsőhurut, húgyúti fertőzések és bőrfertőzések); az injekció helyén kialakuló reakciók (többek között vérzés, véraláfutás, bőrpír, bőrvizketés, fájdalom és duzzanat).
(Ezek a kezelés első hónapját követően nem jelentkeznek már olyan gyakran. Némely beteg esetében olyan területen alakult ki reakció, ahová korábban kapott injekciót.) és fejfájás.
- **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
Allergiás reakciók; láz; viszketés; saját, normális szövet elleni ellenanyagok (autoantitestek) képződése.
- **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos fertőzések (többek között tüdőgyulladás, bőralatti fertőzések, ízületi fertőzések, vérmérgezés és fertőzések különböző helyeken); pangásos szívelégtelenség súlyosbodása; alacsony vörösvértestszám; alacsony fehérvérsejtszám; alacsony neutrofil (a fehérvérsejt egyik típusa) sejtszám; alacsony vérlemezkesszám; bőrrák (kivéve melanóma); helyi bőrduzzanat (angioödéma); csalánkiütések (kiemelkedő foltok a piros vagy sápadt bőrön, ami gyakran viszket); a szem gyulladása; pszoriázis (újjonnan kialakuló vagy a már kialakult pszoriázis súlyosbodása); a vérerek több szervet érintő gyulladása; emelkedett májfunkciós eredmények (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél az emelkedett májfunkciós eredmények gyakorisága a gyakori kategóriába esik), hasi görcsök és fájdalom, hasmenés, testtömegcsökkenés vagy véres széklet (bélproblémák jele).
- **Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
Súlyos allergiás reakciók (többek között súlyos helyi bőrduzzanat és sípóló légzés); limfóma (egyfajta vérrák); leukémia (a vért és a csontvelőt érintő rosszindulatú daganatos megbetegedés); melanóma (egyfajta bőrrák); együttesen alacsony vérlemezke-, vörösvértest- és fehérvérsejtszám; idegrendszeri betegségek (súlyos izomgyengeséggel és olyan panaszokkal és tünetekkel, melyek hasonlítanak a szklerózis multiplexre vagy a szemidegek vagy a gerincvelő gyulladására); tuberkulózis; pangásos szívelégtelenség új előfordulása; görcsök; lupusz vagy lupusszerű szindróma (többek között olyan tünetek, mint tartós kiütés, láz, ízületi fájdalom és fáradékonyság); bőrkkiütés, mely a bőr súlyos hólyagosodásához és hámlásához vezethet; lichenoid reakciók (viszkető

vöröseslila bőrkütyések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon); májgyulladás, melyet a szervezet saját immunrendszere okoz (autoimmun hepatitisz; a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél ennek gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik); immunbetegség, mely a tüdőkre, bőrre és nyirokcsomókra lehet hatással (szarkoidózis); tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedése (a metotrexát-kezelésben is részesülő betegeknél a tüdőgyulladás vagy a tüdő hegesedésének gyakorisága a nem gyakori kategóriába esik), a vesében a szűrletet előállító apró vesetesticskék károsodása, ami rossz veseműködéshez vezet (glomerulonefritisz).

- **Nagyon ritka** (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):
A csontvelő képtelenné válik előállítani az életfontosságú vérsejteket.
- **Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg):
Merkel-sejtes karcinóma (egyfajta bőrrák);
Kaposi-szarkóma (a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában); a fehérvérsejtek túlzott aktivitása gyulladás esetén (makrofág aktivációs szindróma); a hepatitisz B (fertőző májgyulladás) kiújulása, a dermatomiozitisznek (bőrkütyéssel járó izomgyulladás és -gyengeség) nevezett betegség rosszabbodása.

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások és azok gyakoriságai a fent leírtakéhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Fubelv-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az előretöltött injekciós tollon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollakat tartsa a dobozukban.

Miután kivette az előretöltött injekciós tollat a hűtőből, **várjon körülbelül 30 percet, és hagyja, hogy az előretöltött injekciós tollban lévő Fubelv oldat szobahőmérsékletre melegedjen.** Semmilyen más módszerrel ne melegítse. Azonnal használja fel.

A Fubelv legfeljebb 25 °C hőmérsékleten egyetlen alkalommal és legfeljebb 4 hétig tárolható, ami után nem lehet újra hűteni. A Fubelv-t meg kell semmisíteni, ha a hűtőszekrényből történő kivétel után 4 héten belül nem kerül felhasználásra. Javasolt, hogy jegyezze fel az időpontot, amikor a Fubelv-t kivette a hűtőszekrényből, és azt az időpontot, ami után a Fubelv-t meg kell semmisíteni (ez nem lehet

több mint a hűtőszekrényből történő kivételtől számított 4 hét).

Vizsgálja meg a injekciós tollban lévő oldatot. Átlátszónak vagy opálосnak és színtelennek vagy sárgának kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjészecskéket. Ez a megjelenés normálisnak számít a Fubelv esetén. Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírtaktól eltérő részecskéket tartalmaz. Ha az oldat megjelenése nyugtalanítja Önt, további segítségért forduljon gyógyszerészához.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fubelv?

- A készítmény hatóanyaga az etanercept. 50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként.
- Egyéb összetevők a nátrium-citrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, glicin, szacharóz, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

Milyen a Fubelv külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fubelv előretöltött injekciós toll formájában kerül forgalomba, amely átlátszó vagy enyhén opálос, színtelen vagy halvány-sárga oldatos injekciót tartalmaz.

A Fubelv 4 vagy 12 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Gyártó

Biocon Biologics Ireland Limited

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez.

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited

Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

7. Használati útmutató

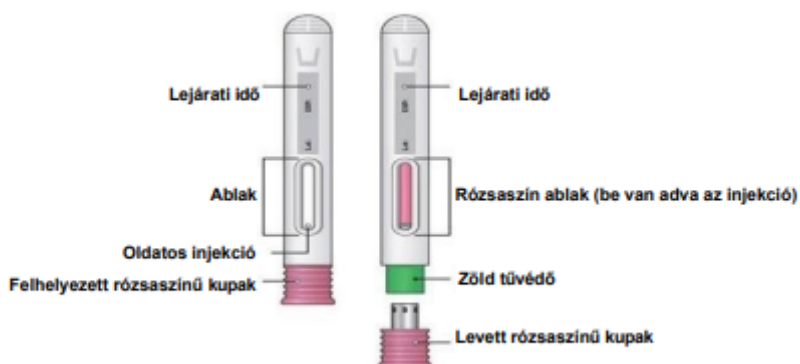
Olvassa el a használati utasítást a Fubelv alkalmazásának megkezdése előtt, valamint olvassa újra mindig, amikor felírnak Önnek egy újabb adagot a készítményből. Elképzelhető, hogy új információk kerülnek a dokumentumokba.

- Csak akkor próbálja beadni az injekciót saját magának, ha kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember már megmutatta Önne, hogyan kell beadni az injekciót.

A csomagolás nem tartalmazza a következőket:

- Alkoholos törlőkendő
- Gézlap és ragtapasz
- Éles tárgyak kidobására szolgáló tartály

Az eszköz részei

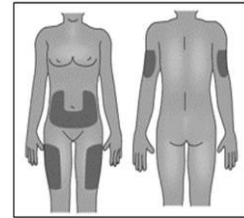


A. Előkészület az injekcióhoz

Keressen egy jól megvilágított, tiszta, sík felületet és helyezzen oda minden szükséges dolgot.

1. Vegye ki a hűtőszekrényből, és helyezze sík felületre az előretöltött injekciós tollakat tartalmazó Fubelv dobozt. Vegyen ki egy darab előretöltött injekciós tollat, és helyezze azt a munkafelületre. Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat. Ha a dobozban vannak még előretöltött injekciós tollak, tegye vissza azt a hűtőszekrénybe. Soha ne csavarja újra be a tűt! A Fubelv tárolására vonatkozó információkért kérjük, nézze meg az 5. pontot. Ha bármilyen kérdése merül fel a tárolással kapcsolatban, további utasításokért forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy a gyógyszerészéhez.
 - Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha lejárt a szavatossága.
 - Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha kemény felületre esett (ugyanis eltörhetnek az előretöltött injekciós toll belsejében levő alkatrészek).
 - Ne használja fel az előretöltött injekciós tollat, ha a tűvédő kupak hiányzik vagy nem rögzül megfelelően.

2. Vizsgálja meg az oldatot:
Vegye szemügyre a gyógyszert az ellenőrzőablakon keresztül.
- A gyógyszernek átlátszónak vagy opálosnak és színtelennek vagy sárgának kell lennie, és tartalmazhat kis méretű, fehér vagy majdnem átlátszó fehérjereszcskéket.
 - Ne használja az oldatot, ha elszíneződött, zavaros, vagy a fent leírtól eltérő részecskéket tartalmaz.
3. Várja meg, hogy a gyógyszer szobahőmérsékletre melegedjen:
Vegyen ki egy előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényben tárolt dobozból, majd beadás előtt hagyja legalább 30 percig szobahőmérsékleten.
Ez fontos ahhoz, hogy a gyógyszer beadása könnyebb és kevésbé kellemetlen legyen.
- Ne távolítsa el a tűvédő kupakot, amíg készen nem áll az injekció beadására.
 - Ne használjon olyan melegítő eszközöket, mint például a mikrohullámú sütőt vagy meleg vizet a Fubelv felmelegítéséhez.
4. Válassza ki a beadás helyét:
Az előretöltött injekciós toll tartalmát a bőr alá kell beadni.
A combba, a hasba vagy a felkar hátsó részébe kell beadni (lásd a jobb oldali képet).
Injekciónként váltogassa a beadás helyét.



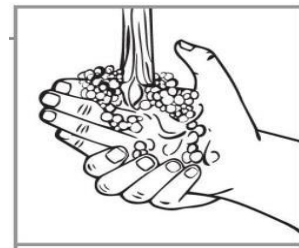
Ha a hasba adja be az injekciót, olyan helyet válasszon, ami legalább 5 cm távolságra van a köldöktől.

- Ne adjon be injekciót bepirosodott, megkeményedett, véraláfutásos vagy fájdalmas területre.
- Ne adjon be injekciót hegekbe vagy striákba.
- Ha Önnek pszoriázisa van, ne alkalmazza az injekciót kiemelkedett, megvastagodott, bepirosodott vagy hámló bőrterületen vagy elváltozások esetén.

B. Az injekció beadásának lépései

1. lépés:

Mosson kezet szappannal és vízzel.



2. lépés:

Törölje le az injekció beadására kiválasztott bőrterületet egy alkoholos törlővel.

A beadási hely kiválasztásához útmutatást a „4. A beadás helyének kiválasztása” részben talál.

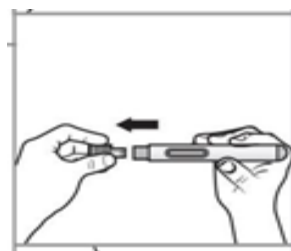
- Ehhez a területhez a továbbiakban az injekció beadásáig ne érjen hozzá.



3. lépés:

Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, majd dobja ki a szemétygyűjtőbe vagy az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályba.

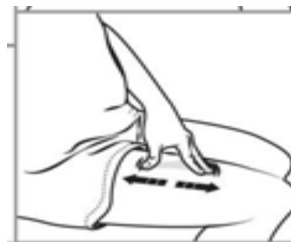
- Ne csavarja vagy hajlítsa meg a tű kupakját az eltávolítás közben, mivel ezzel károsíthatja a tűt.
- Soha ne tegye vissza a kupakot a tűre.



4. lépés:

Óvatosan feszítse meg a bőrt az injekció beadására kiválasztott területen. Helyezze úgy a tűt, hogy hozzávetőlegesen 90 fokot zárjon be a bőrrel.

- Ne csippentse össze a bőrt.
- A bőr kifeszítése stabil felületet biztosít.

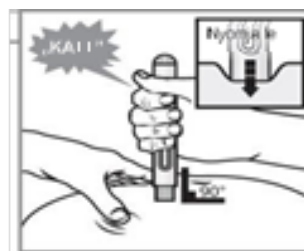


5. lépés:

Határozottan nyomja az előretöltött injekciós tollat a beadás helyére az injekció megkezdéséhez.

Az eszköz kattan egyet az injekció kezdetekor.

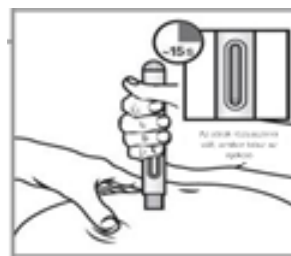
Továbbra is nyomja az előretöltött injekciós tollat szorosan a beadás helyére. Az eszköz még egyet kattan.



6. lépés:

A második kattanás után lassan számoljon el 15-ig, hogy az injekció biztosan befejeződjön.

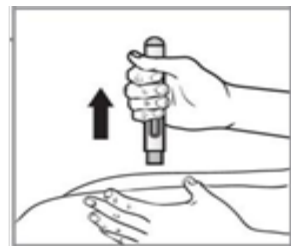
- Ne engedje fel az injekció beadási helyére kifejtett nyomást, mielőtt teljesen beadná az injekciót.
- Ne mozgassa meg az előretöltött injekciós tollat a beadás közben.



7. lépés:

Vegye el az üres tollat a bőrtől. A tűvédő teljesen lefedi a tűt.

Ellenőrizze, hogy a rózsaszín dugattyú látható-e az ablakban, ami azt jelenti, hogy a teljes adagot beadta.

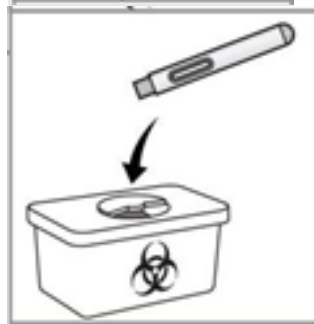


Hulladékba helyezés:

A kiürült injekciós tollat dobja ki egy megfelelő, éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályba.

Kérdezze meg egészségügyi szolgáltatóját, hogyan kell megfelelő módon kidobni a megtelt éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt. Éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt a gyógyszerárban vásárolhat.

- Ne dobja ki az éles/hegyes eszközök kidobására szolgáló tartályt a háztartási hulladékba.
- Ne használtsa újra.
- A tartály gyermekektől elzárva tartandó.



C. A beadás helyének ellátása

Ha vérzés jelentkezik az injekció beadási helyén, szorítson rá egy gézlapot.

- Az injekció beadásának helyét ne dörzsölje.

Szükség esetén ragassza le ragtapasszal a beadás helyét.

Ha bármilyen kérdése merül fel vagy ha további információkra van szüksége, forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy a gyógyszerészéhez.