

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fubelv 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fubelv 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept.

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da trasparente a opalescente, da incolore a giallo, formulata a un pH di $6,3 \pm 0,2$.

L'osmolalità della soluzione è 310 ± 30 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Fubelv in associazione a metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che non sia controindicato), è risultata inadeguata.

Fubelv può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotrexato o quando il trattamento continuato con metotrexato è inappropriato.

Fubelv è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide severa, attiva e progressiva, negli adulti non trattati precedentemente con metotrexato.

Fubelv, da solo o in associazione a metotrexato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti al metotrexato.

Trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti al metotrexato.

Trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale.

Artrite psoriasica

Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante

Trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiologica

Trattamento della spondiloartrite assiale non radiologica severa, con segni obiettivi di infiammazione, come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che non hanno risposto o presentano una controindicazione o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini e adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Fubelv deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella

diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiologica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con Fubelv devono essere provvisti della Scheda per il Paziente.

Fubelv è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept, da somministrare due volte a settimana. Alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiologica

La dose raccomandata è di 25 mg di etanercept somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta a settimana.

Per tutte le indicazioni sopra citate, i dati disponibili suggeriscono che di solito si ottiene una risposta clinica entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, il proseguimento della terapia deve essere attentamente riconsiderato.

Psoriasi a placche

La dose raccomandata di etanercept è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana. In alternativa, possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento con Fubelv deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 settimane. La terapia continua per un periodo superiore a 24 settimane può essere appropriata per alcuni pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane. Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Fubelv, devono essere seguite le stesse istruzioni sulla durata del trattamento. La dose deve essere di 25 mg due volte a settimana o di 50 mg una volta a settimana.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. La posologia e il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Popolazione pediatrica

Fubelv è disponibile solo in dosaggi di 25 mg in siringa preriempita, di 50 mg in siringa preriempita e di 50 mg in penna preriempita.

Quindi Fubelv non può essere somministrato a pazienti pediatrici che richiedano meno di una dose intera da 25 mg o 50 mg. Ai pazienti pediatrici che richiedono una dose diversa da una dose intera da 25 mg o 50 mg Fubelv non deve essere somministrato. Se è necessaria una dose alternativa, occorre utilizzare altri prodotti a base di etanercept che offrano questa possibilità.

Il dosaggio di etanercept nei pazienti pediatrici dipende dal peso corporeo. Nei pazienti di peso inferiore a 62,5 kg il dosaggio va accuratamente calcolato sulla base dei mg/kg, usando le

formulazioni in polvere e solvente per soluzione iniettabile o le formulazioni in polvere per soluzione iniettabile (vedere di seguito i dosaggi per le singole indicazioni). Nei pazienti di peso uguale o superiore a 62,5 kg si possono usare sia la siringa preriempita sia la penna preriempita a dosi fisse.

La sicurezza e l'efficacia di etanercept nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Artrite idiopatica giovanile

La dose raccomandata è di 0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose), somministrati due volte a settimana tramite iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi, o 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) somministrati una volta a settimana. Nei pazienti che non mostrano risposta dopo 4 mesi di trattamento si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ai bambini con artrite idiopatica giovanile con un peso inferiore a 25 kg può essere più adeguato somministrare il flaconcino con il dosaggio da 10 mg.

Non sono stati effettuati studi clinici in bambini di età compresa tra 2 e 3 anni. Tuttavia, i limitati dati di sicurezza estrapolati da un registro dei pazienti indicano che il profilo di sicurezza nei bambini di 2-3 anni di età è simile a quello osservato negli adulti e nei bambini a partire dai 4 anni di età, quando si somministra il prodotto settimanalmente con un dosaggio di 0,8 mg/kg per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini di età inferiore ai 2 anni per l'indicazione dell'artrite idiopatica giovanile.

Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età)

La dose raccomandata è di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano risposta dopo 12 settimane.

Nel caso in cui sia nuovamente indicato il trattamento con Fubelv, devono essere seguite le indicazioni sulla durata del trattamento sopra riportate. La dose deve essere di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana.

In linea generale etanercept non è adatto ai bambini età inferiore ai 6 anni per l'indicazione della psoriasi a placche.

Modo di somministrazione

Fubelv è somministrato per iniezione sottocutanea (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso". Istruzioni dettagliate sulle variazioni non intenzionali del dosaggio o sulla programmazione, comprese le dosi dimenticate, sono fornite nella sezione 3 del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sepsi o rischio di sepsi.

Il trattamento con Fubelv non deve essere iniziato nei pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni croniche o localizzate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

I pazienti devono essere sottoposti a test per le infezioni prima, durante e dopo il trattamento con Fubelv, considerando che l'emivita media di etanercept è approssimativamente di 70 ore (intervallo tra 7 e 300 ore).

Con l'uso di etanercept sono state segnalate infezioni gravi, sepsi, tubercolosi ed altre infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive, listeriosi e legionellosi (vedere paragrafo 4.8). Queste infezioni erano dovute a batteri, micobatteri, funghi, virus e parassiti (compresi protozoi). In alcuni casi, particolari funghi o altre infezioni opportunistiche non sono stati riconosciuti, causando un ritardo nel trattamento appropriato e in, alcuni casi, la morte. Nell'esaminare i pazienti per valutare le infezioni, deve essere considerato il rischio per il paziente di rilevanti infezioni opportunistiche (ad esempio, esposizione a micosi endemiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione mentre sono sottoposti al trattamento con Fubelv devono essere attentamente monitorati. Se il paziente sviluppa un'infezione grave, la somministrazione di Fubelv deve essere interrotta. La sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con infezioni croniche non sono state valutate. I medici devono essere cauti quando valutano l'uso di Fubelv in pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche, o con condizioni di base che possono predisporre i pazienti alle infezioni, così come in caso di diabete avanzato o scarsamente controllato.

Tubercolosi

In pazienti trattati con etanercept sono stati segnalati casi di tubercolosi attiva, incluse tubercolosi miliare e tubercolosi con localizzazione extra-polmonare.

Prima di iniziare il trattamento con Fubelv, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad analisi per la tubercolosi attiva ed inattiva ("latente"). Questa valutazione deve includere una storia clinica dettagliata comprensiva di storia personale di tubercolosi o possibili precedenti contatti con la tubercolosi e precedente e/o corrente terapia immunosoppressiva. Test di screening appropriati, per esempio test cutaneo alla tubercolina e raggi X del torace, devono essere eseguiti su tutti i pazienti (possono essere applicate raccomandazioni locali). Si raccomanda di riportare questi test nella Scheda per il Paziente. Si ricorda ai medici il rischio di falso negativo del test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se viene diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con Fubelv non deve essere iniziata. Se viene diagnosticata una tubercolosi inattiva ("latente"), il trattamento per la tubercolosi latente deve essere iniziato con terapia anti-tubercolosi prima di iniziare la terapia con Fubelv e secondo le norme locali. In questa situazione il rapporto rischio/beneficio del trattamento con Fubelv deve essere valutato con attenzione.

Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se durante o dopo il trattamento con Fubelv compaiono segni/sintomi indicativi della tubercolosi (per esempio tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre).

Riattivazione dell'epatite B

È stata segnalata riattivazione dell'epatite B in pazienti precedentemente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) e che avevano ricevuto in concomitanza anti-TNF come etanercept. Sono comprese segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti che erano anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. I pazienti devono essere sottoposti a test per l'infezione da HBV prima di cominciare il trattamento con Fubelv. Per i pazienti che risultano positivi all'infezione da HBV si raccomanda di consultare un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. Particolare cautela deve essere prestata quando si somministra Fubelv a pazienti precedentemente affetti da infezione da HBV. Questi pazienti devono essere monitorati per individuare i segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per l'intera durata della terapia e per diverse settimane dopo la fine del trattamento. Non sono disponibili dati adeguati relativi a pazienti con infezione da HBV trattati con terapia antivirale in concomitanza con terapia anti-TNF. Nei pazienti che sviluppano un'infezione da HBV, Fubelv deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia antivirale con un trattamento di supporto adeguato.

Peggioramento dell'epatite C

È stato segnalato un peggioramento dell'epatite C nei pazienti trattati con etanercept. Fubelv deve essere usato con cautela in pazienti con storia di epatite C.

Trattamento concomitante con anakinra

La co-somministrazione di etanercept ed anakinra è stata associata ad un aumentato rischio di infezioni gravi e di neutropenia rispetto all'uso del solo etanercept. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici. Pertanto, l'uso combinato di Fubelv ed anakinra non è raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto, l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche associate alla somministrazione di etanercept sono state comunemente segnalate. Le reazioni allergiche hanno incluso angioedema e orticaria; si sono verificate reazioni gravi. Se si verifica una qualsiasi reazione allergica o anafilattica grave, la terapia con Fubelv deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

Esiste la possibilità che gli antagonisti TNF, incluso etanercept, pregiudichino le difese dell'ospite contro le infezioni ed i tumori maligni, poiché il TNF media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. In uno studio su 49 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept, non vi è stata evidenza di depressione della ipersensibilità di tipo ritardato, diminuzione dei livelli di immunoglobuline o modifica del numero delle popolazioni delle cellule effettrici.

Due pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile hanno sviluppato infezione da varicella e segni e sintomi di meningite asettica, che si sono risolti senza postumi. I pazienti con un'esposizione significativa al virus della varicella devono interrompere temporaneamente la terapia con Fubelv e deve essere preso in considerazione un trattamento profilattico con immunoglobuline anti Varicella Zoster.

La sicurezza e l'efficacia di etanercept in pazienti con immunosoppressione non sono state valutate.

Tumori maligni e disturbi linfoproliferativi

Tumori maligni solidi ed ematopoietici (esclusi i tumori della pelle)

Nel periodo post marketing è stata segnalata l'insorgenza di tumori maligni (compresi carcinoma mammario e del polmone e linfoma) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici con farmaci anti-TNF con gruppo di controllo sono stati osservati più casi di linfoma nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari ed il periodo di osservazione dei pazienti trattati con placebo è stato più breve rispetto ai pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Successivamente all'avvio della commercializzazione, sono stati segnalati casi di leucemia in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Esiste un maggior rischio di base di linfoma e leucemia nei pazienti affetti da artrite reumatoide con malattia infiammatoria di lunga durata e gravemente attiva, che complica la stima del rischio.

Sulla base delle attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemie o altri tumori maligni solidi o ematopoietici in pazienti trattati con farmaci anti-TNF. Deve essere usata cautela quando si prende in considerazione la terapia con farmaci anti-TNF in pazienti con storia di tumori maligni o la prosecuzione della terapia in pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Dopo l'avvio della commercializzazione, sono stati segnalati tumori maligni, talora fatali, in bambini, adolescenti e giovani adulti (fino a 22 anni di età) trattati con farmaci anti-TNF (inizio della terapia <18 anni), compreso etanercept. Nella metà circa dei casi, si è trattato di linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diversi tumori maligni, compresi tumori maligni rari tipicamente associati ad immunosoppressione. In bambini ed adolescenti trattati con farmaci anti-TNF non può essere escluso il rischio di sviluppare un tumore maligno.

Tumori cutanei

Melanomi e tumori cutanei non melanomici (NMSC) sono stati segnalati in pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso etanercept. Casi di carcinoma a cellule di Merkel in pazienti trattati con etanercept sono stati segnalati molto raramente nell'esperienza post marketing. Esami cutanei periodici sono raccomandati per tutti i pazienti, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di tumori cutanei.

Combinando i risultati di studi clinici controllati, sono stati osservati più casi di NMSC nei pazienti trattati con etanercept rispetto ai pazienti del gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da psoriasi.

Vaccinazioni

I vaccini vivi non devono essere co-somministrati con Fubelv. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che ricevono etanercept. In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti adulti con artrite psoriasica, 184 pazienti hanno anche ricevuto un vaccino multivalente polisaccaridico pneumococcico alla settimana 4. In questo studio, la maggior parte dei pazienti con artrite psoriasica che ricevevano etanercept era in grado di produrre una risposta immunitaria efficace delle cellule B al vaccino polisaccaridico pneumococcico, ma il titolo nell'aggregato era moderatamente più basso e pochi pazienti mostravano un aumento doppio nel titolo rispetto ai pazienti che non ricevevano etanercept. Il significato clinico di ciò è sconosciuto.

Formazione di autoanticorpi

Il trattamento con Fubelv può causare la formazione di anticorpi autoimmuni (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni ematologiche

Rari casi di pancitopenia e rarissimi casi di anemia aplastica, alcuni dei quali con esito fatale, sono stati segnalati in pazienti trattati con etanercept. Deve essere prestata attenzione nei pazienti in trattamento con Fubelv che hanno un'anamnesi di discrasie ematiche. Tutti i pazienti e genitori/personale sanitario devono essere avvertiti che qualora il paziente sviluppi segni e sintomi indicativi di discrasie ematiche o infezioni (ad esempio, febbre persistente, mal di gola, ecchimosi, sanguinamento, pallore) mentre sta assumendo Fubelv, devono richiedere un immediato intervento medico. Tali pazienti devono essere visitati immediatamente, includendo una conta ematica completa; se le discrasie ematiche vengono confermate, il trattamento con Fubelv deve essere interrotto.

Patologie neurologiche

Esistono rare segnalazioni di malattie demielinizzanti del SNC nei pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, sono state riportate raramente segnalazioni di polineuropatie demielinizzanti periferiche (incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica, la polineuropatia demielinizzante e la neuropatia motoria multifocale). Sebbene non siano stati realizzati studi clinici finalizzati a valutare la terapia con etanercept in pazienti con sclerosi multipla, studi clinici in pazienti con sclerosi multipla trattati con altri antagonisti del TNF hanno mostrato un aumento dell'attività della malattia. È raccomandata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, incluso un accertamento neurologico, quando si prescrive Fubelv a pazienti con malattia demielinizzante, pre-esistente o di recente insorgenza, o a quei pazienti che sono considerati ad alto rischio di sviluppare malattie demielinizzanti.

Terapia di associazione

In uno studio clinico controllato della durata di due anni in pazienti con artrite reumatoide, l'associazione di etanercept e metotrexato non ha dato risultati relativi alla sicurezza inattesi e il profilo di sicurezza di etanercept, quando somministrato in associazione a metotrexato, è risultato simile al profilo negli studi di etanercept e metotrexato somministrati in monoterapia. Sono in corso studi a lungo termine finalizzati a valutare la sicurezza dell'associazione. Non è stata stabilita la sicurezza a lungo termine di etanercept in associazione ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).

Nel trattamento della psoriasi, l'uso di etanercept in associazione ad altre terapie sistemiche o con la fototerapia non è stato studiato.

Compromissione renale ed epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) non è richiesta una modifica della dose in pazienti con compromissione renale o epatica; i dati clinici su tali pazienti sono limitati.

Insufficienza cardiaca congestizia

I medici devono essere cauti nell'impiego di Fubelv in pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia (Congestive Heart Failure, CHF). Esistono segnalazioni post-marketing di peggioramento della CHF, con e senza fattori precipitanti identificabili, nei pazienti trattati con etanercept. Sono stati segnalati anche rari casi (<0,1%) di nuova insorgenza della CHF, inclusa CHF in pazienti senza malattia cardiovascolare preesistente nota. Alcuni di questi pazienti avevano meno di 50 anni di età. Due studi clinici estesi che valutavano l'uso di etanercept nel trattamento della CHF sono stati interrotti in anticipo per mancanza di efficacia. Sebbene non conclusivi, alcuni dati di uno di questi studi suggeriscono una possibile tendenza al peggioramento della CHF in quei pazienti assegnati al trattamento con etanercept.

Epatite alcolica

In uno studio di fase II randomizzato controllato con placebo, condotto su 48 pazienti ospedalizzati trattati con etanercept o placebo per epatite alcolica da moderata a severa, etanercept non è risultato efficace e, dopo 6 mesi, il tasso di mortalità nei pazienti trattati con etanercept era significativamente più elevato. Di conseguenza, Fubelv non deve essere utilizzato nei pazienti per il trattamento dell'epatite alcolica. I medici devono essere cauti nell'impiego di Fubelv in pazienti con epatite alcolica da moderata a severa.

Granulomatosi di Wegener

In uno studio controllato con placebo, nel quale 89 pazienti adulti sono stati trattati con etanercept in aggiunta alla terapia standard (che comprendeva ciclofosfamide o metotrexato e glucocorticoidi) per una durata media di 25 mesi, etanercept non è risultato essere un trattamento efficace per la granulomatosi di Wegener. L'incidenza di neoplasie non cutanee di vario tipo era significativamente più alta nei pazienti trattati con etanercept rispetto al gruppo di controllo. Fubelv non è raccomandato nel trattamento della granulomatosi di Wegener.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Dopo l'inizio della terapia con etanercept in pazienti che ricevevano medicinali per il diabete, vi sono state segnalazioni di ipoglicemia che hanno richiesto, in alcuni di questi pazienti, la riduzione del medicinale anti-diabete.

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi di fase 3 su artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, nel complesso non sono state riscontrate differenze nel verificarsi di eventi avversi, eventi avversi gravi e infezioni gravi tra i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni e i pazienti più giovani. Comunque, i pazienti anziani devono essere trattati con cautela e deve essere prestata particolare attenzione al verificarsi di infezioni.

Popolazione pediatrica

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia con etanercept abbiano, se possibile, completato tutte le immunizzazioni in accordo con le vigenti linee guida sull'immunizzazione (vedere sopra, Vaccinazioni).

Fubelv contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento concomitante con anakinra

Nei pazienti adulti trattati con etanercept ed anakinra si è osservata una maggiore incidenza di infezioni gravi rispetto ai pazienti trattati separatamente con etanercept o con anakinra (dati storici).

Inoltre, in uno studio clinico in doppio cieco placebo-controllato effettuato su pazienti adulti già in

trattamento con metotrexato, i pazienti trattati con etanercept ed anakinra mostravano una maggiore incidenza di infezioni gravi (7%) e di neutropenia rispetto ai pazienti trattati con etanercept (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La associazione di etanercept ed anakinra non ha dimostrato un aumentato beneficio clinico e pertanto non è raccomandata.

Trattamento concomitante con abatacept

Negli studi clinici, il trattamento concomitante con abatacept ed etanercept ha portato ad un'aumentata incidenza di eventi avversi gravi. Questa associazione non ha dimostrato un aumento dei benefici clinici; pertanto l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento concomitante con sulfasalazina

In uno studio clinico su pazienti adulti che ricevevano dosi stabilite di sulfasalazina, a cui è stato aggiunto etanercept, i pazienti nel gruppo in associazione hanno riscontrato una diminuzione statisticamente significativa nella conta media dei globuli bianchi rispetto ai gruppi trattati solo con etanercept o solo con sulfasalazina. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. I medici devono essere cauti quando valutano la terapia combinata con sulfasalazina.

Non interazioni

Durante gli studi clinici, non sono state osservate interazioni quando etanercept è stato somministrato con glucocorticoidi, salicilati (ad eccezione della sulfasalazina), farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), analgesici o metotrexato. Vedere paragrafo 4.4 per le avvertenze sulle vaccinazioni.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco significative in studi con metotrexato, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'uso di misure contraccettive appropriate per evitare l'instaurarsi di una gravidanza durante e fino a tre settimane dopo l'interruzione del trattamento con Fubelv.

Gravidanza

Studi di tossicità dello sviluppo su ratti e conigli non hanno rivelato alcuna prova di danno dovuto ad etanercept sul feto o sul ratto neonato. Gli effetti di etanercept sugli esiti della gravidanza sono stati indagati in due studi di coorte osservazionali. In uno studio osservazionale è stato rilevato un tasso più elevato di difetti importanti alla nascita nelle gravidanze esposte a etanercept (n=370) durante il primo trimestre, rispetto alle gravidanze non esposte a etanercept o ad altri antagonisti del TNF (n=164) (*odds ratio* corretto 2,4, IC al 95%: 1,0-5,5). La tipologia dei difetti importanti alla nascita è risultata conforme a quella segnalata con maggiore frequenza nella popolazione generale e non sono stati identificati particolari modelli di anomalie. Non è stato rilevato un cambiamento nel tasso di aborto spontaneo, natimortalità, o malformazioni minori. In un altro studio osservazionale di registro multi-paese che ha confrontato il rischio di esiti avversi della gravidanza in donne esposte a etanercept durante i primi 90 giorni di gravidanza (n=425) e donne esposte a farmaci non biologici (n=3497), non è stato osservato alcun aumento del rischio di difetti importanti alla nascita (*odds ratio* [OR] grezzo = 1,22, IC al 95%: 0,79-1,90; OR corretto = 0,96, IC al 95%: 0,58-1,60 dopo correzione per il Paese, le malattie della madre, la parità, l'età della madre e il fumo all'inizio della gravidanza). Inoltre, questo studio non ha mostrato alcun aumento dei rischi di difetti alla nascita minori, parto prematuro,

natimortalità o infezioni nel primo anno di vita nei bambini nati da donne esposte a etanercept durante la gravidanza. Fubelv deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario.

Etanercept attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei neonati nati da pazienti trattate con etanercept durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo meccanismo non è noto, tuttavia i neonati possono essere a maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a neonati nel periodo di 16 settimane successivo all'ultima dose di Fubelv nella madre non è generalmente raccomandata.

Allattamento

Nei ratti che allattavano, dopo somministrazione sottocutanea, etanercept era escreto nel latte e ritrovato nel siero dei cuccioli. Informazioni limitate nella letteratura pubblicata indicano che etanercept è stato rilevato a bassi livelli nel latte materno. L'uso di etanercept potrebbe essere preso in considerazione durante l'allattamento al seno tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e di quello della terapia per la donna.

Si prevede che l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno sia bassa perché etanercept è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, sebbene siano disponibili dati limitati riguardanti l'esposizione sistemica in un bambino allattato al seno. Pertanto, la somministrazione di vaccini vivi (ad es., BCG) a un bambino allattato al seno mentre la madre sta assumendo etanercept può essere presa in considerazione 16 settimane dopo l'interruzione dell'allattamento al seno (o in un momento precedente se i livelli sierici di etanercept nel bambino non sono rilevabili).

Fertilità:

Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità peri- e post-natale di etanercept e relativi agli effetti di etanercept sulla fertilità e sulla performance riproduttiva generale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fubelv non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono le reazioni nel sito di iniezione (quali dolore, gonfiore, prurito, arrossamento e sanguinamento a livello del sito di iniezione), infezioni (quali infezioni alle vie respiratorie superiori, bronchite, infezioni della vescica ed infezioni della cute), cefalea, reazioni allergiche, sviluppo di autoanticorpi, prurito e febbre.

Con etanercept sono state segnalate anche reazioni avverse gravi. Gli antagonisti del TNF, come etanercept, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro. Infezioni gravi sono state riscontrate in meno di 1 paziente su 100 trattati con etanercept. Le segnalazioni includevano anche casi di sepsi e di infezioni con esito fatale o che ponessero in grave pericolo la vita del paziente. Sono stati segnalati vari tumori maligni associati all'uso di etanercept, inclusi casi di cancro al seno, al polmone, alla pelle e alle ghiandole linfatiche (linfoma).

Sono state segnalate anche gravi reazioni ematologiche, neurologiche e di tipo autoimmune. Queste reazioni includono segnalazioni rare di casi di pancitopenia e segnalazioni molto rare di casi di anemia aplastica. Eventi di demielinizzazione a livello centrale e periferico sono stati notati, rispettivamente,

raramente e molto raramente con l'uso di etanercept. Vi sono state rare segnalazioni di lupus, condizioni correlate al lupus e vasculiti.

Elenco delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse si basa sull'esperienza derivata dagli studi clinici negli adulti e sulle esperienze post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo classi di frequenza (numero presunto di pazienti con quella reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezioni (incluse infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, cistite, infezione della cute)*		Infezioni gravi (incluse infezione polmonare, cellulite, artrite batterica, sepsi ed infezione parassitaria)*	Tubercolosi, infezione opportunistica (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche, micobatteriche atipiche, virali e Legionella)*		Riattivazione dell'epatite B, listeria
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Tumori cutanei non melanomici* (vedere paragrafo 4.4)	Melanoma maligno (vedere paragrafo 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma a cellule di Merkel, sarcoma di Kaposi (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplastica*	Istiocitosi ematofagica (sindrome da attivazione dei macrofagi)*
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche (vedere Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo), formazione di autoanticorpi*	Vasculite (inclusa vasculite associata agli anticorpi citoplasmatici antineutrofili)	Gravi reazioni allergiche ed anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo), sarcoidosi		Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea			Episodi di demielinizzazione del SNC indicativi di sclerosi multipla oppure di situazioni localizzate di demielinizzazione quali neurite ottica e mielite trasversa (vedere paragrafo 4.4), eventi di demielinizzazione a livello periferico, incluse la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica e la neuropatia motoria multifocale (vedere paragrafo 4.4), crisi convulsive		
Patologie dell'occhio			Uveite, sclerite			
Patologie cardiache			Peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)	Nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Malattia polmonare interstiziale (incluse polmonite e fibrosi polmonare)*		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali			Malattia infiammatoria intestinale			
Patologie epatobiliari			Enzimi epatici elevati*	Epatite autoimmune*		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, eruzione cutanea	Angioedema, psoriasi (inclusa nuova insorgenza o peggioramento, e pustolosa, primariamente palmo-plantare) orticaria, eruzione cutanea psoriasiforme	Sindrome di Stevens-Johnson, vasculite cutanea (inclusa vasculite da ipersensibilità), eritema multiforme, reazioni lichenoidi	Necrolisi tossica epidermica	
Patologie del sistema muscoloscheletri co e del tessuto connettivo				Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subacuto, sindrome simil- lupoide		
Patologie renali e urinarie				Glomerulonefrite		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)*	Piressia				

*vedere “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”, in basso.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Tumori maligni e disturbi linfoproliferativi

Durante gli studi clinici condotti con etanercept per una durata di circa 6 anni su 4.114 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi 231 pazienti trattati con etanercept in associazione a metotrexato in uno studio con controllo attivo di 2 anni, sono stati osservati centoventinove (129) nuovi tumori maligni di vario tipo. La frequenza e l'incidenza osservate in questi studi clinici sono state simili a quelle attese per la popolazione studiata. In totale sono stati segnalati 2 tumori maligni in studi clinici della durata di circa 2 anni che hanno coinvolto 240 pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept. In studi clinici condotti per più di due anni su 351 pazienti affetti da spondilite anchilosante, sono stati segnalati 6 tumori maligni in pazienti trattati con etanercept. In un gruppo di 2.711 pazienti con psoriasi a placche trattati con etanercept in studi in doppio cieco e in aperto della durata fino a 2,5 anni sono stati segnalati 30 tumori maligni e 43 tumori cutanei non melanomici.

In un gruppo di 7.416 pazienti trattati con etanercept in studi clinici nell'artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante e psoriasi sono stati segnalati 18 linfomi.

Segnalazioni di vari tumori maligni (incluso carcinoma della mammella e del polmone, e linfoma) sono state ricevute anche nel periodo post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni in sede di iniezione

Rispetto al placebo, i pazienti con malattie reumatiche trattati con etanercept hanno mostrato un'incidenza significativamente più alta di reazioni in sede di iniezione (36% contro 9%). Le reazioni in sede di iniezione si sono di solito verificate durante il primo mese. La durata media variava approssimativamente da 3 a 5 giorni.

La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione verificatesi nei gruppi che hanno ricevuto etanercept non sono state trattate mentre la maggior parte dei pazienti, che sono stati sottoposti a terapia, ha ricevuto preparazioni topiche come corticosteroidi o antistaminici orali. Inoltre, alcuni pazienti hanno sviluppato reazioni di richiamo in sede di iniezione caratterizzate da una reazione cutanea nel punto di iniezione più recente, insieme ad una comparsa simultanea di reazioni in sede di iniezione nei precedenti punti di iniezione. Di solito, queste reazioni sono state transitorie e non si sono ripresentate durante il trattamento.

Durante le prime 12 settimane di trattamento negli studi clinici controllati in pazienti con psoriasi a placche, circa il 13,6% dei pazienti trattati con etanercept ha sviluppato reazioni in sede di iniezione rispetto al 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni gravi

In studi placebo-controllati non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza delle infezioni gravi (letali, pericolose per la vita o richiedenti ospedalizzazione o antibiotici per via endovenosa). Infezioni gravi si sono verificate nel 6,3% dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con etanercept fino a 48 mesi. Queste includono ascesso (in vari siti), batteriemia, bronchite, borsite, cellulite, colecistite, diarrea, diverticolite, endocardite (sospetta), gastroenterite, epatite B, herpes zoster, ulcera della gamba, infezione della bocca, osteomielite, otite, peritonite, polmonite, pielonefrite, sepsi, artrite settica, sinusite, infezioni cutanee, ulcera cutanea, infezione del tratto urinario, vasculite ed infezione della ferita. Nello studio clinico con controllo attivo di due anni in cui i pazienti sono stati trattati con etanercept da solo o con metotrexato da solo o con etanercept in associazione a metotrexato, il tasso di infezioni gravi è risultato essere simile tra i gruppi trattati. Comunque, non può essere escluso che la associazione di etanercept con metotrexato possa essere associata ad un aumento del tasso di infezioni.

Non vi sono state differenze nell'incidenza delle infezioni tra i pazienti trattati con etanercept e quelli trattati con placebo per la psoriasi a placche negli studi clinici placebo controllati della durata fino a

24 settimane. Sono state riscontrate infezioni gravi, comprese cellulite, gastroenteriti, polmoniti, colecistiti, osteomieliti, gastriti, appendicit, fasciti streptococciche, miositi, shock settico, diverticolite e ascessi, nei pazienti trattati con etanercept. Negli studi sull'artrite psoriasica in doppio cieco e in aperto, 1 paziente ha riportato un'infezione grave (polmonite).

Durante l'uso di etanercept sono state segnalate infezioni gravi e fatali; i patogeni riscontrati includono batteri, micobatteri (incluso quello tubercolare), virus e funghi. Alcune si sono verificate entro poche settimane dall'inizio del trattamento con etanercept in pazienti che avevano condizioni predisponenti di base (ad esempio, diabete, insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi di infezioni in atto o croniche) in aggiunta all'artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con Fubelv può far aumentare la mortalità in pazienti con sepsi diagnosticata.

Sono state segnalate infezioni opportunistiche in associazione a etanercept, incluse infezioni fungine invasive, parassitarie (comprese le protozoarie), virali (compreso herpes zoster), batteriche (incluse *Listeria* e *Legionella*) e micobatteriche atipiche. In un insieme di dati raccolti in studi clinici, l'incidenza complessiva di infezioni opportunistiche è stata dello 0,09% per 15.402 soggetti che avevano ricevuto etanercept. Il tasso regolato in base all'esposizione è stato di 0,06 eventi per 100 pazienti-anno. Nell'esperienza post-marketing, circa la metà di tutti i casi di infezioni opportunistiche globali sono state infezioni fungine invasive. Le infezioni fungine invasive più comunemente segnalate comprendevano *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Le infezioni fungine invasive costituiscono più della metà degli eventi fatali tra i pazienti che hanno sviluppato infezioni opportunistiche. La maggior parte dei casi con esito fatale è stata segnalata nei pazienti con polmonite da *Pneumocystis*, infezioni fungine sistemiche aspecifiche e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Campioni di siero dei pazienti adulti sono stati testati per gli autoanticorpi in diversi momenti. Tra i pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti al test per gli anticorpi antinucleo (ANA), la percentuale dei pazienti che ha sviluppato una nuova positività agli ANA ($\geq 1:40$) è risultata più alta tra i pazienti trattati con etanercept (11%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (5%). La percentuale dei pazienti che hanno sviluppato una nuova positività agli anticorpi anti DNA-doppia elica è risultata ancora più elevata mediante il test radioimmunologico (15% dei pazienti trattati con etanercept contro il 4% dei pazienti trattati con placebo) e mediante il test *Crithidia luciliae* (3% dei pazienti trattati con etanercept rispetto a zero pazienti trattati con placebo). La percentuale dei pazienti trattati con etanercept che ha sviluppato anticorpi anticardiolipina ha subito un incremento simile a quello osservato in pazienti trattati con placebo. L'impatto del trattamento a lungo termine con etanercept sullo sviluppo di malattie autoimmuni è sconosciuto.

Raramente è stato segnalato nei pazienti, inclusi quelli con fattore reumatoide positivo, lo sviluppo di altri autoanticorpi in associazione a una sindrome simil-lupoide o eruzioni cutanee compatibili, da un punto di vista clinico e biotico, con un lupus cutaneo subacuto o con un lupus discoide.

Pancitopenia e anemia aplastica

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pancitopenia e anemia aplastica, alcune delle quali ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie polmonari interstiziali

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,06% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di patologie polmonari interstiziali è stata pari allo 0,47% (frequenza non comune). Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie interstiziali polmonari (incluse polmonite e fibrosi polmonare), alcune delle quali hanno avuto esiti fatali.

Trattamento concomitante con anakinra

In studi in cui i pazienti adulti sono stati trattati contemporaneamente con etanercept più anakinra, è stata osservata un'incidenza maggiore di infezioni gravi rispetto ad etanercept da solo e il 2% dei pazienti (3/139) ha sviluppato neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $<1.000/\text{mm}^3$). Un paziente neutropenico ha sviluppato cellulite che si è risolta dopo l'ospedalizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Enzimi epatici elevati

Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,54% (frequenza non comune). Nei periodi in doppio cieco di studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di eventi avversi di enzimi epatici elevati è stata pari al 4,18% (frequenza comune).

Epatite autoimmune

In studi clinici controllati di etanercept per tutte le indicazioni terapeutiche, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune in pazienti che assumevano etanercept senza metotrexato concomitante è stata pari allo 0,02% (frequenza rara). In studi clinici controllati che consentivano il trattamento concomitante con etanercept e metotrexato, la frequenza (incidenza percentuale) di epatite autoimmune è stata pari allo 0,24% (frequenza non comune).

Popolazione pediatrica

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

Generalmente, gli eventi avversi in pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sono stati simili per frequenza e tipologia a quelli osservati nei pazienti adulti. Le differenze rispetto agli adulti ed altre considerazioni particolari sono discusse nei paragrafi successivi.

I tipi di infezioni osservate durante gli studi clinici in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa fra i 2 e i 18 anni erano generalmente da lievi a moderati e simili a quelli comunemente osservate in una popolazione pediatrica ambulatoriale. Gli eventi avversi severi segnalati comprendevano varicella con segni e sintomi di meningite asettica risoltasi senza postumi (vedere anche paragrafo 4.4), appendicite, gastroenterite, depressione/alterazioni della personalità, ulcera cutanea, esofagite/gastrite, shock settico da streptococco di gruppo A, diabete mellito di tipo I, infezione del tessuto molle ed infezioni di ferite chirurgiche.

In uno studio su bambini affetti da artrite idiopatica giovanile di età compresa tra 4 e 17 anni, 43 bambini su 69 (62%) hanno sviluppato un'infezione mentre ricevevano etanercept durante i 3 mesi dello studio (parte 1 in aperto) e la frequenza e la gravità delle infezioni è stata simile in 58 pazienti che hanno completato la terapia nell'estensione in aperto di 12 mesi. La tipologia e la proporzione di eventi avversi in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile sono state simili a quelle osservate negli studi con etanercept su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide e sono state per la maggior parte lievi. Vari eventi avversi sono stati segnalati più comunemente nei 69 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile che assumevano etanercept per 3 mesi rispetto ai 349 adulti affetti da artrite reumatoide. Questi comprendevano cefalea (19% dei pazienti, 1,7 eventi per paziente/anno), nausea (9%, 1,0 evento per paziente/anno), dolore addominale (19%, 0,74 eventi per paziente/anno) e vomito (13%, 0,74 eventi per paziente/anno).

Sono stati segnalati 4 casi di sindrome da attivazione dei macrofagi negli studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile.

Effetti indesiderati in pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

In uno studio della durata di 48 settimane condotto su 211 bambini di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da psoriasi pediatrica a placche, gli eventi avversi segnalati sono stati simili a quelli visti in studi precedenti negli adulti affetti da psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici su pazienti affetti da artrite reumatoide non sono state osservate tossicità dose-limitanti. La più alta dose valutata è stata una dose di carico endovenosa di 32 mg/m² seguita da una dose sottocutanea di 16 mg/m² somministrata due volte a settimana. Un paziente affetto da artrite reumatoide si è erroneamente auto-somministrato 62 mg di etanercept per via sottocutanea due volte a settimana per 3 settimane, senza sperimentare effetti indesiderati. Non si conosce l'antidoto per etanercept.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α)
codice ATC: L04AB01

Fubelv è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Il fattore di necrosi tumorale (TNF) è una citochina predominante nel processo infiammatorio dell'artrite reumatoide. Elevati livelli di TNF sono stati anche rilevati nella sinovia e nelle placche psoriasiche di pazienti con artrite psoriasica e nel siero e nel tessuto sinoviale di pazienti con spondilite anchilosante. Nella psoriasi a placche, l'infiltrazione di cellule infiammatorie, comprese le cellule T, porta ad un aumento dei livelli di TNF nelle lesioni psoriasiche rispetto ai livelli presenti nella cute non affetta. Etanercept è un inibitore competitivo del legame del TNF ai propri recettori cellulari superficiali e perciò inibisce l'attività biologica del TNF. Il TNF e la linfotossina sono citochine pro-infiammatorie che si legano a due distinti recettori cellulari superficiali: i recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR) da 55 kilodalton (p55) e da 75 kilodalton (p75). Entrambi i TNFR esistono naturalmente nelle forme legate alla membrana e solubile. Si pensa che i TNFR nella forma solubile regolino l'attività biologica del TNF.

Il TNF e la linfotossina esistono prevalentemente come omotrimeri e la loro attività biologica dipende dal legame crociato ai TNFR superficiali cellulari. I recettori solubili dimerici, come l'etanercept, possiedono una affinità di legame per il TNF più alta di quella dei recettori monomerici e sono inibitori competitivi notevolmente più potenti del legame del TNF con i propri recettori cellulari. Inoltre, l'utilizzo di una regione Fc immunoglobulinica come elemento di fusione nella costruzione di un recettore dimerico conferisce una emivita plasmatica più lunga.

Meccanismo d'azione

La maggior parte della patologia articolare nell'artrite reumatoide e nella spondilite anchilosante e

della patologia cutanea nella psoriasi a placche è mediata da molecole pro-infiammatorie che sono collegate in un network controllato dal TNF. Si pensa che il meccanismo d'azione dell'etanercept consista in una inibizione competitiva del legame del TNF ai recettori superficiali TNFR, che previene le risposte cellulari mediate dal TNF rendendo il TNF biologicamente inattivo. L'etanercept può anche modulare le risposte biologiche controllate da molecole addizionali a cascata (ad esempio, citochine, molecole di adesione o proteinasi) che sono indotte o regolate dal TNF.

Efficacia e sicurezza clinica

In questo paragrafo sono presentati dati provenienti da quattro studi clinici randomizzati controllati in adulti con artrite reumatoide, da uno studio negli adulti con artrite psoriasica, da uno studio negli adulti con spondilite anchilosante, da due studi negli adulti con spondiloartrite assiale non radiologica, da quattro studi negli adulti con psoriasi a placche, da tre studi sull'artrite idiopatica giovanile e da uno studio nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche.

Pazienti adulti con artrite reumatoide

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato. Lo studio ha valutato 234 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide in fase attiva, che non avevano risposto alla terapia con almeno uno ma non più di quattro farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. I risultati di questo studio clinico controllato sono stati espressi in percentuale di miglioramento dell'artrite reumatoide utilizzando il criterio di risposta dell'American College of Rheumatology (ACR).

Le risposte ACR 20 e 50 sono state maggiori nei pazienti trattati con etanercept a 3 e a 6 mesi, rispetto ai pazienti trattati con placebo (ACR 20: etanercept 62% e 59%, placebo 23% e 11% rispettivamente a 3 e 6 mesi; ACR 50: etanercept 41% e 40%, placebo 8% e 5% rispettivamente a 3 e a 6 mesi; $p < 0,01$ etanercept versus placebo a tutti gli intervalli di tempo sia per le risposte ACR 20 che ACR 50).

Circa il 15% dei pazienti che hanno ricevuto etanercept ha raggiunto una risposta ACR 70 al 3° mese e al 6° mese, rispetto a meno del 5% dei soggetti del braccio placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state generalmente osservate tra 1 e 2 settimane successive all'inizio della terapia e quasi tutte si sono verificate entro 3 mesi. È stata osservata una dose risposta: i risultati ottenuti con 10 mg sono stati intermedi tra il placebo e 25 mg. Etanercept è risultato significativamente migliore del placebo in tutti i parametri dei criteri ACR, così come nelle altre valutazioni dell'attività della malattia dell'artrite reumatoide non comprese nei criteri di risposta ACR come, per esempio, la rigidità mattutina. Durante lo studio è stato somministrato, ogni 3 mesi, un "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), che comprendeva disabilità, vitalità, salute mentale, condizioni di salute generali e sotto-domini riguardanti le condizioni di salute artrite-correlate. Tutti i sotto-domini del HAQ migliorarono nei pazienti trattati con etanercept, confrontati con i controlli a 3 e a 6 mesi.

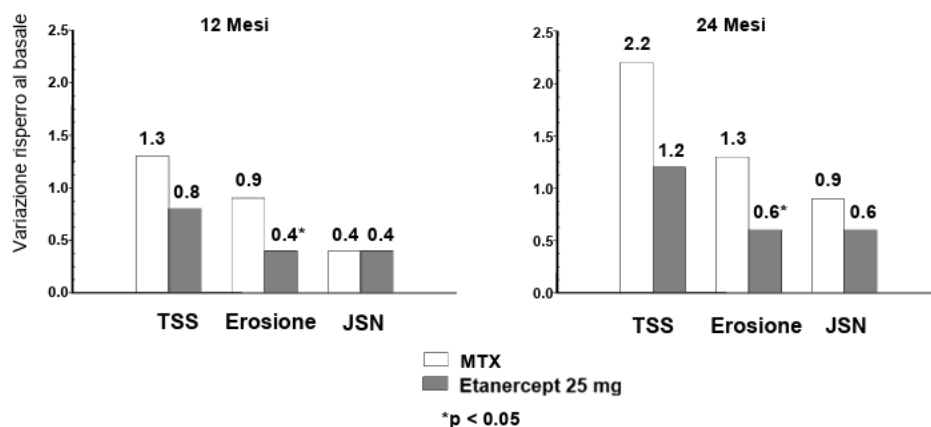
Dopo l'interruzione di etanercept i sintomi dell'artrite generalmente ritornano entro un mese. Il ripristino del trattamento con etanercept dopo una interruzione fino a 24 mesi porta alla medesima entità di risposte dei pazienti che hanno ricevuto etanercept senza interruzione della terapia, sulla base dei risultati degli studi in aperto. Sono state osservate risposte durature mantenute fino a 10 anni nell'estensione della terapia negli studi clinici in aperto nel caso in cui i pazienti abbiano ricevuto etanercept senza interruzione.

L'efficacia di etanercept è stata confrontata con il metotrexato in uno studio randomizzato, con controllo attivo, avente come obiettivo primario la valutazione radiografica in cieco, su 632 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva (presente da <3 anni) che non avevano mai ricevuto il trattamento con metotrexato. Dosi di 10 mg o 25 mg di etanercept sono state somministrate per via sottocutanea (SC) due volte a settimana fino a 24 mesi. Le dosi di metotrexato sono state aumentate da

7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana nel corso delle prime 8 settimane dello studio e proseguite fino a 24 mesi. Il miglioramento clinico con etanercept 25 mg, compreso l'inizio dell'effetto entro 2 settimane, è stato simile a quello osservato negli studi precedenti, ed è stato mantenuto fino a 24 mesi. Al basale i pazienti avevano un moderato grado di disabilità, con un punteggio medio di HAQ compreso tra 1,4 e 1,5. Il trattamento con etanercept 25 mg ha determinato un sostanziale miglioramento a 12 mesi, con il 44% circa dei pazienti che ha raggiunto un punteggio HAQ normale (inferiore a 0,5). Tale miglioramento è stato mantenuto durante il 2° anno di questo studio.

In questo studio, il danno strutturale dell'articolazione è stato valutato con metodo radiografico ed espresso come cambiamento nel *Total Sharp Score* (TSS), che comprende il tasso di erosione ed il tasso di riduzione dello spazio articolare (JSN). Le radiografie di mani/polsi e piedi sono state lette all'inizio dello studio e a 6, 12 e 24 mesi. La dose di 10 mg di etanercept ha avuto un effetto sistematicamente minore sul danno strutturale rispetto alla dose da 25 mg. La dose di 25 mg di etanercept ha avuto un effetto significativamente superiore sul tasso di erosione sia a 12 che a 24 mesi rispetto al metotrexato. Le differenze nel TSS e nel JSN non sono risultate statisticamente significative tra metotrexato ed etanercept 25 mg. I risultati sono mostrati nella seguente figura:

Progressione radiografica: confronto di etanercept vs metotrexato in pazienti con artrite reumatoide della durata <3 anni



In un ulteriore studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo attivo, l'efficacia clinica, la sicurezza e la progressione radiografica in pazienti con artrite reumatoide trattati con il solo etanercept (25 mg due volte a settimana), con il solo metotrexato (da 7,5 a 20 mg a settimana, dose media di 20 mg) e con la associazione di etanercept e metotrexato, iniziati contemporaneamente, sono state raffrontate su 682 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva da un periodo compreso tra i 6 mesi e i 20 anni (media 5 anni) che avevano mostrato una risposta inadeguata ad almeno un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) diverso da metotrexato.

I pazienti nel gruppo terapeutico di etanercept in associazione a metotrexato hanno avuto una risposta ACR 20, ACR 50, ACR 0 e un miglioramento dei punteggi DAS e HAQ sia a 24 che a 52 settimane significativamente più elevati rispetto ai pazienti di entrambi i gruppi trattati in monoterapia (i risultati sono mostrati nella tavola sotto riportata).

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione a metotrexato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotrexato in monoterapia.

Risultati sull'efficacia clinica a 12 mesi: confronto etanercept vs metotrexato vs etanercept in associazione a metotrexato in pazienti affetti da artrite reumatoide da un periodo compreso tra 6 mesi e 20 anni

Endpoint	Metotrexato (n=228)	Etanercept (n=223)	Etanercept + metotrexato (n=231)
Risposte ACR^a			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,φ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,φ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,φ
DAS			
Punteggio basale ^b	5,5	5,7	5,5
Punteggio settimana 52 ^b	3,0	3,0	2,3†,φ
Remissione	14%	18%	37%†,φ
HAQ			
Basale	1,7	1,7	1,8
Settimana 52	1,1	1,0	0,8†,φ

^a: I pazienti che non hanno completato i 12 mesi di studio sono stati considerati non responder.

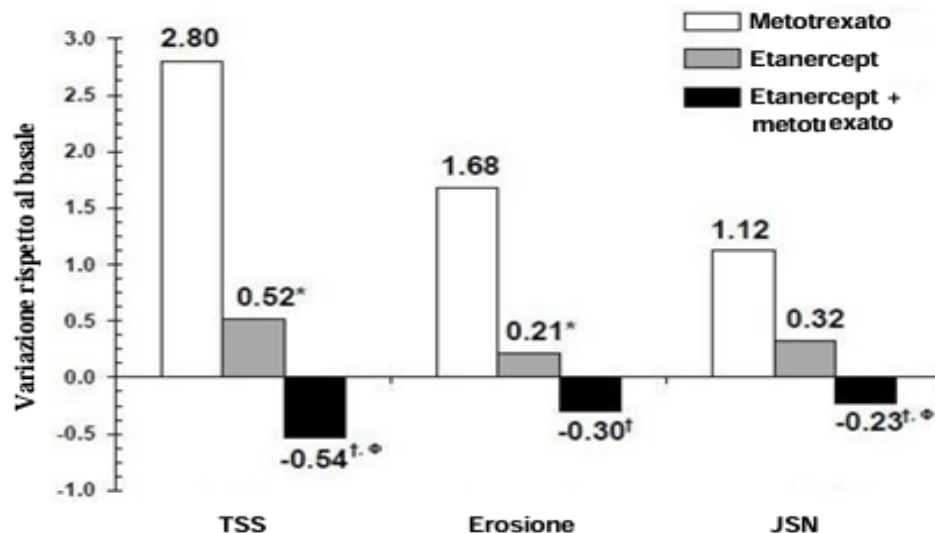
^b: I valori per *Disease Activity Score* (DAS) sono le medie.

^c: La remissione è definita come DAS

Valori di p nei confronti a coppie: † = p<0,05 per il confronto di etanercept + metotrexato vs metotrexato e φ = p<0,05 per il confronto di etanercept + metotrexato vs etanercept

La progressione radiografica a 12 mesi è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato con etanercept rispetto al gruppo trattato con metotrexato, mentre l'associazione dei due è risultata significativamente migliore di entrambe le monoterapie nel rallentare la progressione radiografica (vedere figura sotto riportata).

Progressione radiografica: confronto etanercept vs metotrexato vs etanercept in associazione a metotrexato in pazienti affetti da artrite reumatoide da un periodo compreso tra 6 mesi e 20 anni (risultati a 12 mesi)



Valori di p nei confronti a coppie: * = $p < 0,05$ per il confronto di etanercept vs metotrexato, † = $p < 0,05$, per il confronto di etanercept + metotrexato vs metotrexato e φ = $p < 0,05$ per il confronto di etanercept + metotrexato vs etanercept.

Sono stati inoltre osservati vantaggi significativi dopo 24 mesi per etanercept in associazione a metotrexato rispetto ad etanercept in monoterapia e metotrexato in monoterapia. Analogamente, vantaggi significativi per etanercept in monoterapia rispetto a metotrexato in monoterapia sono stati osservati dopo 24 mesi.

In un'analisi nella quale tutti i pazienti che hanno abbandonato lo studio per qualunque motivo sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento di TSS $\leq 0,5$) a 24 mesi è stata maggiore nel gruppo trattato con etanercept in associazione a metotrexato rispetto al gruppo trattato con solo etanercept e con solo metotrexato (rispettivamente 62%, 50% e 36%; $p < 0,05$). La differenza fra il gruppo trattato con solo etanercept e il gruppo trattato con solo metotrexato era anche significativa ($p < 0,05$). Fra i pazienti che hanno completato i 24 mesi interi di terapia nello studio, i tassi di non progressione sono stati rispettivamente del 78%, 70% e 61%.

La sicurezza e l'efficacia di 50 mg di etanercept (due iniezioni SC da 25 mg) somministrate una volta a settimana sono state valutate in uno studio controllato in doppio cieco di 420 pazienti con artrite reumatoide attiva. In questo studio, 53 pazienti hanno ricevuto placebo, 214 pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept una volta a settimana e 153 pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept due volte a settimana. Il profilo di sicurezza e l'efficacia dei due regimi di trattamento con etanercept sono risultati comparabili all'8ª settimana per i loro effetti sui segni e sintomi dell'artrite reumatoide; i dati alla 16ª settimana non hanno mostrato comparabilità (non-inferiorità) tra i due regimi.

Pazienti adulti con artrite psoriasica

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 205 pazienti affetti da artrite psoriasica. I pazienti avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano artrite psoriasica in forma attiva (≥ 3 articolazioni tumefatte e ≥ 3 articolazioni dolenti) in almeno una delle seguenti forme: (1) coinvolgimento delle interfalangee distali (DIP); (2) artrite poliarticolare (assenza di noduli reumatoidi e presenza di psoriasi); (3) artrite mutilante; (4) artrite psoriasica asimmetrica; o (5) anchilosi spondilitico-simile. I pazienti presentavano anche psoriasi

a placche con un indice di lesione ≥ 2 cm di diametro.

I pazienti erano stati precedentemente trattati con FANS (86%), DMARD (80%) e corticosteroidi (24%). I pazienti in terapia con metotrexato (stabile per ≥ 2 mesi) potevano continuare ad una dose stabile di metotrexato ≤ 25 mg/settimana. Dosi di 25 mg di etanercept (basate sugli studi per determinare la dose nei pazienti affetti da artrite reumatoide) o di placebo sono state somministrate SC due volte a settimana per 6 mesi. Alla fine dello studio in doppio cieco, i pazienti potevano partecipare a uno studio di estensione in aperto a lungo termine della durata totale fino a 2 anni.

Le risposte cliniche sono state espresse come percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 20, 50 e 70 e come percentuale di miglioramento secondo i criteri di risposta per l'artrite psoriasica (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). I risultati sono elencati nella tabella seguente.

Risposte dei pazienti affetti da artrite psoriasica in uno studio placebo-controllato

Risposta ad artrite psoriasica		Percentuale di pazienti	
		Placebo n=104	Etanercept ^a n=101
ACR 20	3° mese	15	59 ^b
	6° mese	13	50 ^b
ACR 50	3° mese	4	38 ^b
	6° mese	4	37 ^b
ACR 70	3° mese	0	11 ^b
	6° mese	1	9 ^c
PsARC	3° mese	31	72 ^b
	6° mese	23	70 ^b

^a 25 mg di etanercept SC due volte a settimana

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

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

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche sono state evidenti alla prima visita (4 settimane) e si sono mantenute stabili durante i 6 mesi di terapia. Etanercept è stato significativamente migliore rispetto al placebo per tutti gli indici di attività della malattia ($p < 0,001$), e le risposte sono state simili con o senza una terapia concomitante con metotrexato. La qualità della vita nei pazienti affetti da artrite psoriasica è stata valutata ad ogni visita usando l'indice di disabilità HAQ. Il punteggio dell'indice di disabilità era significativamente migliorato a tutte le visite nei pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con etanercept, rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0,001$).

Le variazioni radiografiche sono state valutate nello studio sull'artrite psoriasica. Le radiografie delle mani e dei polsi sono state ottenute al basale e ai mesi 6, 12 e 24. Il TSS modificato al mese 12 è presentato nella tabella sotto riportata. In un'analisi nella quale tutti i pazienti che hanno abbandonato lo studio per qualsiasi ragione sono stati considerati come se avessero avuto una progressione radiologica, la percentuale di pazienti senza progressione (cambiamento al TSS $\leq 0,5$) al mese 12 era più elevata nel gruppo trattato con etanercept in confronto al gruppo trattato con il placebo (rispettivamente 73% vs. 47%; $p \leq 0,001$). L'effetto di etanercept sulla progressione radiografica è stato stabile nei pazienti che hanno continuato il trattamento durante il secondo anno. Il rallentamento del danno alle articolazioni periferiche era osservato nei pazienti con coinvolgimento poliarticolare simmetrico delle articolazioni.

Variazione media (ES) annualizzata dal basale nel total sharp score

Tempo	Placebo (n=104)	Etanercept (n=101)
Mese 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

ES = errore standard

^a. p=0,0001

Il trattamento con etanercept ha portato a un miglioramento nella funzione fisica durante il periodo in doppio cieco, e questo beneficio si è mantenuto stabile durante l'esposizione a lungo termine fino a un massimo di 2 anni.

Vi è insufficiente evidenza dell'efficacia di etanercept in pazienti con artropatie simil spondilite anchilosante e artrite psoriasica mutilante a causa del basso numero di pazienti studiati.

Non sono stati effettuati studi in pazienti con artrite psoriasica al dosaggio di 50 mg una volta a settimana. L'evidenza dell'efficacia del dosaggio di una volta a settimana in questa popolazione di pazienti si è basata sui dati degli studi in pazienti con spondilite anchilosante.

Pazienti adulti con spondilite anchilosante

L'efficacia di etanercept nella spondilite anchilosante è stata valutata in 3 studi randomizzati, in doppio-cieco, che hanno confrontato la somministrazione di etanercept 25 mg due volte a settimana con il placebo. Sono stati arruolati in totale 401 pazienti, di cui 203 trattati con etanercept. Il più ampio di questi studi (n=277) ha arruolato pazienti che avevano un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e presentavano spondilite anchilosante in forma attiva, definita come un punteggio ≥ 30 su scala analogico-visiva (VAS) per la media della durata e intensità della rigidità mattutina più un punteggio VAS ≥ 30 per almeno 2 dei seguenti 3 parametri: valutazione globale del paziente; media dei valori VAS per il dolore lombosacrale notturno e complessivo; media di 10 domande del "Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index" (BASFI). I pazienti che ricevevano DMARD, FANS o corticosteroidi potevano continuare ad assumerli a dosi stabili. Nello studio non erano inclusi pazienti con anchilosi completa della spina dorsale. Dosi di 25 mg di etanercept (basate su studi per determinare la dose in pazienti con artrite reumatoide) o placebo sono state somministrate per via sottocutanea due volte a settimana per 6 mesi in 138 pazienti.

La misura primaria di efficacia (ASAS 20) è risultata essere un miglioramento $\geq 20\%$ in almeno 3 dei 4 domini del "Assessment in Ankylosing Spondylitis" (ASAS) (valutazione globale del paziente, dolore lombosacrale, BASFI e infiammazione) ed assenza di peggioramento nel dominio rimanente. Le risposte ASAS 50 e ASAS 70 sono state basate sugli stessi criteri, rispettivamente con un 50% o un 70% di miglioramento.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha comportato miglioramenti significativi in ASAS 20, ASAS 50 e ASAS 70 già a partire da 2 settimane dopo l'inizio della terapia.

Risposte in pazienti con spondilite anchilosante in uno studio placebo-controllato

Risposta spondilite anchilosante	Percentuale di pazienti	
	Placebo n=139	Etanercept N=138
ASAS 20		
2 settimane	22	46 ^a
3 mesi	27	60 ^a
6 mesi	23	58 ^a
ASAS 50		
2 settimane	7	24 ^a
3 mesi	13	45 ^a
6 mesi	10	42 ^a
ASAS 70		
2 settimane	2	12 ^b
3 mesi	7	29 ^b
6 mesi	5	28 ^b

^a p<0,001, etanercept vs. placebo

^b p=0,002, etanercept vs placebo

Tra i pazienti con spondilite anchilosante che hanno ricevuto etanercept, le risposte cliniche erano evidenti già dalla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute stabili nei 6 mesi di terapia. Le risposte erano simili nei pazienti che stavano o non stavano assumendo terapie concomitanti al basale.

Risultati simili sono stati ottenuti in due studi sulla spondilite anchilosante di minori dimensioni.

In un quarto studio, in doppio-cieco, placebo-controllato su 356 pazienti con spondilite anchilosante attiva, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di etanercept 50 mg (due iniezioni sottocutanee da 25 mg) somministrato una volta a settimana, confrontato con etanercept 25 mg somministrato due volte a settimana. I profili di sicurezza e di efficacia di 50 mg una volta a settimana e 25 mg due volte a settimana erano simili.

Pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiologica

Studio 1

L'efficacia di etanercept nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiologica (nr-AxSpA) è stata valutata in uno studio randomizzato, con una fase in doppio cieco di 12 settimane, controllato con placebo. Lo studio ha valutato 215 pazienti adulti (popolazione intent-to-treat modificata) affetti da spondiloartrite assiale non radiologica attiva (da 18 a 49 anni di età), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS di spondiloartrite assiale ma non i criteri New York modificati per SA. I pazienti dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Nel periodo in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto dosi di 50 mg alla settimana di etanercept o di placebo per 12 settimane. La principale misura di efficacia (ASAS 40) è stata rappresentata da un miglioramento del 40% in almeno tre dei quattro domini ASAS e l'assenza di deterioramento nel quarto dominio. Al periodo in doppio cieco ha fatto seguito un periodo in aperto durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept alla settimana per le successive 92 settimane. È stata eseguita una RM delle articolazioni sacro iliache e della colonna per determinare il grado di infiammazione al basale e a 12 e 104 settimane.

Rispetto al placebo, il trattamento con etanercept ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo come risposta ASAS 40, ASAS 20 e ASAS 5/6. Si è anche rilevato un miglioramento significativo nella risposta ai criteri ASAS di remissione parziale e nei punteggi BASDAI 50. I

risultati ottenuti alla settimana 12 sono illustrati nella tabella sottostante.

Risposta di efficacia di uno studio di spondiloartrite assiale non radiologica, controllato con placebo: percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli endpoint

Risposte cliniche, in doppio cieco, alla settimana 12	Placebo N= da 106 a 109*	Etanercept N= da 103 a 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remissione parziale ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Alcuni pazienti non hanno fornito dati completi per ciascun endpoint

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: p<0,001, ^b: <0,01 e ^c: <0,05, tra rispettivamente etanercept e placebo

Alla settimana 12 si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) assegnato all'articolazione sacro-iliaca (SIJ) in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept. La variazione media corretta rispetto al basale è risultata pari a 3,8 nei pazienti trattati con etanercept (n=95) rispetto a 0,8 nei pazienti trattati con placebo (n=105) (p<0,001). Alla settimana 104 il cambiamento medio rispetto al basale nel punteggio SPARCC in base alla RM eseguita sui pazienti che ricevevano etanercept era di 4,64 per la SJI (n=153) e di 1,40 per la colonna (n=154)

Alla settimana 12, etanercept ha dimostrato, da un punto di vista statistico, un miglioramento significativamente superiore al basale rispetto al placebo, nella maggior parte delle valutazioni sulla qualità della vita e funzione fisica correlate alla salute, tra cui BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), *EuroQol 5D Overall Health State Score* e *SF-36 Physical Component Score*.

Le risposte cliniche nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiologica che ricevevano etanercept sono risultate evidenti alla prima visita (2 settimane) e si sono mantenute tali nei 2 anni di terapia. Anche i miglioramenti nella qualità della vita e nella funzione fisica correlati alla salute si sono mantenuti stabili nei 2 anni di terapia. Dai dati relativi ai 2 anni non sono emersi nuovi problemi di sicurezza. Alla settimana 104, 8 soggetti hanno avuto una progressione allo score di grado 2 bilaterale sull'RX spinale secondo il *New York Radiological Grade* modificato, indicativo di spondiloartropatia assiale.

Studio 2

Questo studio di fase 4 multicentrico, in aperto, in 3 parti ha valutato l'interruzione e il ritrattamento con etanercept in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpa) attiva che hanno raggiunto una risposta adeguata (malattia inattiva definita come punteggio ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) basato sui livelli di CRP (proteina C-reattiva) inferiore a 1,3) dopo 24 settimane di trattamento.

209 pazienti adulti con nr-AxSpa attiva (di età compresa tra 18 e 49 anni), definiti come pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) di spondiloartrite assiale (ma non i criteri di New York modificati per SA) con positività alla risonanza magnetica (infiammazione attiva alla RM fortemente indicativa di sacroileite associata a SpA) e/o positività alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) (definita come hs-CRP > 3 mg/l) e sintomi attivi definiti da un valore ASDAS-CRP pari o superiore a 2,1 alla visita di screening, hanno ricevuto in aperto 50 mg di etanercept a settimana più terapia stabile di background con FANS al dosaggio antinfiammatorio tollerato in modo ottimale per 24 settimane nella parte 1. I pazienti

dovevano anche avere dimostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza a due o più farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Alla settimana 24, 119 pazienti (57%) hanno raggiunto l'inattività della malattia e sono entrati nella parte 2, fase di interruzione di 40 settimane, in cui i soggetti hanno sospeso etanercept e mantenuto la terapia di background con FANS. La misura primaria di efficacia era la riacutizzazione (definita come un punteggio ASDAS basato sui livelli di ESR (velocità di eritrosedimentazione) pari o superiore a 2,1) entro 40 settimane dall'interruzione di etanercept. I pazienti che hanno manifestato riacutizzazione sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di etanercept a settimana per 12 settimane (parte 3).

Nella parte 2, la percentuale di pazienti che avevano manifestato ≥ 1 riacutizzazione è salita dal 22% (25 su 112) alla settimana 4 al 67% (77 su 115) alla settimana 40. Complessivamente, il 75% dei pazienti (86 su 115) ha manifestato una riacutizzazione in un dato momento entro 40 settimane dall'interruzione di etanercept.

L'obiettivo secondario principale dello studio 2 era stimare il tempo alla riacutizzazione dopo l'interruzione di etanercept e successivamente confrontare il tempo alla riacutizzazione con i pazienti dello Studio 1 che avevano soddisfatto i requisiti di accesso alla fase di interruzione dello Studio 2 e proseguito la terapia con etanercept.

Il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di etanercept è stato di 16 settimane (IC al 95%: 13-24 settimane). Meno del 25% dei pazienti nello Studio 1 per i quali non si era proceduto all'interruzione del trattamento ha manifestato una riacutizzazione nel corso delle 40 settimane equivalenti alla parte 2 dello Studio 2. Il tempo alla riacutizzazione è risultato significativamente inferiore a livello statistico nei soggetti che hanno interrotto il trattamento con etanercept (Studio 2) rispetto ai soggetti che hanno ricevuto un trattamento continuo con etanercept (Studio 1), $p < 0,0001$.

Degli 87 pazienti che sono entrati nella parte 3 e che sono stati sottoposti a ritrattamento con 50 mg di etanercept a settimana per 12 settimane, il 62% (54 su 87) ha nuovamente raggiunto l'inattività della malattia, di cui il 50% entro 5 settimane (IC al 95%: 4-8 settimane).

Pazienti adulti con psoriasi a placche

L'uso di etanercept nei pazienti è raccomandato secondo quanto descritto nel paragrafo 4.1. Nella popolazione studiata, i pazienti che "non hanno risposto a" erano definiti da una risposta insufficiente (PASI < 50 o PGA inferiore a buono), o da un peggioramento della malattia durante il trattamento e che erano stati adeguatamente trattati per un periodo di tempo sufficientemente lungo da valutare la risposta ad almeno una delle tre principali terapie sistemiche secondo la disponibilità.

L'efficacia di etanercept nei confronti di altre terapie sistemiche in pazienti con psoriasi da moderata a severa (responsiva ad altre terapie sistemiche) non è stata valutata in studi di confronto diretto tra etanercept ed altre terapie sistemiche. Invece, la sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. L'endpoint primario di efficacia in tutti e quattro gli studi è stata la percentuale di pazienti che in ciascun gruppo di trattamento ha raggiunto alla 12^a settimana il PASI 75 (cioè un miglioramento di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio dello Psoriasis Area and Severity Index [PASI]).

Lo studio 1 è stato uno studio di fase 2 in pazienti di età ≥ 18 anni con psoriasi a placche attiva ma clinicamente stabile che interessava un'area di superficie corporea $\geq 10\%$. Centododici pazienti (112) sono stati randomizzati a ricevere una dose di 25 mg di etanercept ($n=57$) o di placebo ($n=55$) due volte a settimana per 24 settimane.

Lo studio 2 ha valutato 652 pazienti con psoriasi a placche cronica usando gli stessi criteri di inclusione dello studio 1 con l'aggiunta di uno *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) di almeno 10 allo screening.

Etanercept è stato somministrato al dosaggio di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Durante le prime 12 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto placebo o uno dei tre dosaggi di etanercept sopra menzionati. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con etanercept in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla settimana 24 con il dosaggio al quale erano stati originariamente randomizzati.

Lo studio 3 ha valutato 583 pazienti e ha avuto gli stessi criteri di inclusione dello studio 2. I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di etanercept o placebo due volte a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 25 mg di etanercept in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane.

Lo studio 4 ha valutato 142 pazienti e ha avuto criteri di inclusione simili a quelli dello studio 2 e 3. I pazienti di questo studio hanno ricevuto una dose di 50 mg di etanercept o placebo una volta a settimana per 12 settimane, dopodiché tutti i pazienti hanno ricevuto 50 mg di etanercept in aperto una volta a settimana per ulteriori 12 settimane.

Nello studio 1, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una percentuale significativamente maggiore di pazienti con una risposta PASI 75 alla settimana 12 (30%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). A 24 settimane, il 56% dei pazienti del gruppo trattato con etanercept ha raggiunto il PASI 75 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. I risultati principali degli studi 2, 3 e 4 sono mostrati di seguito.

Risposte dei pazienti con psoriasi negli studi 2, 3 e 4

Risposta (%)	Studio 2					Studio 3			Studio 4					
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept				
		25 mg Bisett.		50 mg Bisett.			25 mg Bisett.	50 mg Bisett.		50 mg Sett.	50 mg Sett.			
		n=166	n=162	n=162	n=164		n=164	n=193		n=196	n=196	n=46	n=96	n=90
		Sett. 12	Sett. 12	Sett. 24 ^a	Sett. 12		Sett. 24 ^a	Sett. 12		Sett. 12	Sett. 12	Sett. 12	Sett. 12	Sett. 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83			
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71			
DSGA ^b “Clear” o “Almost Clear”	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64			

* $p \leq 0,0001$ rispetto al placebo

^a Non è stata effettuata alcuna comparazione statistica verso il placebo alla settimana 24 negli studi 2 e 4 poiché il gruppo originale trattato con placebo ha iniziato a ricevere etanercept 25 mg bisettimanalmente o 50 mg una volta a settimana, dalla settimana 13 alla settimana 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. “Clear” o “Almost Clear” definito come 0 o 1 su una scala da 0 a 5.

Tra i pazienti con psoriasi a placche che hanno ricevuto etanercept, risposte significative rispetto al placebo si sono evidenziate al momento della prima visita (2 settimane) e si sono mantenute stabili nei 24 mesi di terapia.

Lo studio 2 prevedeva anche un periodo di sospensione del trattamento durante il quale i pazienti che raggiungevano un miglioramento PASI di almeno il 50% alla settimana 24 interrompevano il trattamento. Durante il periodo di sospensione, i pazienti sono stati tenuti sotto osservazione per

verificare l'eventuale insorgenza di eventi "rebound" ($\text{PASI} \geq 150\%$ del basale) e il tempo di ricaduta (definito come una perdita di almeno metà del miglioramento ottenuto tra il basale e la settimana 24). Durante il periodo di sospensione, i sintomi della psoriasi si sono gradualmente ripresentati, con un tempo mediano alla ricaduta di malattia di 3 mesi. Non sono state osservate ricadute caratterizzate da "rebound" e nessun evento avverso grave correlato alla psoriasi. Vi sono state alcune evidenze a supporto del vantaggio di un nuovo trattamento con etanercept nei pazienti che erano inizialmente responsivi al trattamento.

Nello studio 3 la maggior parte dei pazienti (77%) che all'inizio erano stati randomizzati a ricevere 50 mg due volte a settimana e che hanno ricevuto alla settimana 12 una dose ridotta a 25 mg di etanercept due volte alla settimana, hanno mantenuto una risposta PASI 75 fino alla settimana 36. Per i pazienti che hanno ricevuto 25 mg 2 volte a settimana durante tutto lo studio, la risposta PASI 75 ha continuato a migliorare tra le settimane 12 e 36.

Nello studio 4, il gruppo trattato con etanercept ha avuto una più alta proporzione di pazienti con PASI 75 alla settimana 12 (38%) rispetto al gruppo trattato con placebo (2%) ($p < 0,0001$). Per i pazienti che hanno ricevuto 50 mg una volta a settimana durante tutto lo studio, la risposta di efficacia ha continuato a migliorare e il 71% dei pazienti ha raggiunto un PASI 75 alla settimana 24.

In uno studio a lungo termine (fino a 34 mesi) in aperto nel quale etanercept era somministrato senza interruzione, la risposta clinica si è mantenuta stabile e la sicurezza è stata comparabile a quella negli studi a breve termine.

Un'analisi dei dati degli studi clinici non ha rivelato al basale alcuna caratteristica della malattia che possa aiutare il clinico a selezionare l'opzione di dosaggio più appropriata (intermittente o continuo). Di conseguenza, la scelta della terapia continua o intermittente deve basarsi sul giudizio del medico e sui bisogni individuali del paziente.

Anticorpi anti etanercept

Anticorpi anti etanercept sono stati rilevati nel siero di alcuni soggetti trattati con etanercept. Questi anticorpi sono stati generalmente non-neutralizzanti e transitori. Non sembra esistere una correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

La sicurezza e l'efficacia di etanercept sono state valutate in uno studio in due parti condotto su 69 bambini affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare che avevano avuto diversi tipi di esordio dell'artrite idiopatica giovanile (poliartrite, pauciartrite, esordio sistemico). Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 4 e i 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare in fase attiva da moderata a severa, refrattari o intolleranti al metotrexato; i pazienti sono rimasti sotto una dose stabile di un singolo farmaco anti-infiammatorio non-steroidale e/o prednisone ($< 0,2$ mg/kg/giorno o massimo 10 mg). Durante la parte 1, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,4 mg/kg (massimo 25 mg per dose) di etanercept per via sottocutanea, due volte a settimana. Durante la parte 2, i pazienti che mostravano una risposta clinica al giorno 90, sono stati randomizzati per continuare etanercept o per ricevere il placebo per quattro mesi, e sono stati valutati per verificare la riacutizzazione della malattia. Le risposte sono state valutate utilizzando l'ACR Pedi 30, definito come miglioramento $\geq 30\%$ in almeno tre di sei criteri fondamentali JRA e un peggioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA, inclusi conta delle articolazioni attive, limitazione del movimento, valutazioni globali di medico e paziente/genitore, valutazione funzionale e velocità di eritrosedimentazione (VES). La riacutizzazione della malattia è stata definita come peggioramento $\geq 30\%$ in tre di sei criteri fondamentali JRA, un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di uno di sei criteri fondamentali JRA ed un minimo di due articolazioni attive.

Nella parte 1 dello studio, 51 pazienti su 69 (74%) hanno manifestato una risposta clinica e sono entrati nella parte 2. Nella parte 2, 6 pazienti su 25 (24%) che continuavano con etanercept manifestavano la riacutizzazione della malattia, rispetto ai 20 pazienti dei 26 (77%) che ricevevano il placebo ($p=0,007$). Dall'inizio della parte 2, il tempo medio alla riacutizzazione è stato ≥ 116 giorni per i pazienti che ricevevano etanercept e 28 giorni per i pazienti che ricevevano il placebo. Dei pazienti che hanno mostrato una risposta clinica al giorno 90 e che sono entrati nella parte 2 dello studio, alcuni di quelli rimasti con etanercept hanno continuato a migliorare dal 3° fino al 7° mese, mentre quelli che ricevevano il placebo non sono migliorati.

In uno studio di estensione sulla sicurezza, in aperto, 58 pazienti pediatrici provenienti dal precedente studio (dall'età di 4 anni al tempo dell'arruolamento) hanno continuato a ricevere etanercept per un periodo di tempo sino a 10 anni. Le percentuali di eventi avversi gravi ed infezioni gravi non sono aumentate con l'esposizione a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di etanercept in monoterapia ($n=103$), di etanercept con metotrexato ($n=294$) o di metotrexato in monoterapia ($n=197$) è stata valutata fino a 3 anni in un registro di 594 bambini di età compresa tra i 2 e i 18 anni con artrite idiopatica giovanile, 39 dei quali avevano un'età compresa tra i 2 e i 3 anni. Complessivamente le infezioni sono state segnalate più comunemente nei pazienti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con metotrexato in monoterapia (3,8 versus 2%), e le infezioni associate all'utilizzo di etanercept sono state di maggiore gravità.

In un altro studio a singolo braccio, in aperto ($n=127$), 60 pazienti con oligoartrite estesa (OE) (15 pazienti dell'età di 2-4 anni, 23 pazienti da 5 a 11 anni e 22 pazienti da 12 a 17 anni), 38 pazienti con artrite correlata ad entesite (12-17 anni di età) e 29 pazienti con artrite psoriasica (12-17 anni di età) sono stati trattati con etanercept alla dose di 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose), somministrati settimanalmente per 12 settimane. In ciascuno dei sottotipi JIA, la maggior parte dei pazienti rispondeva ai criteri ACR Pedi 30 ed aveva dimostrato un miglioramento clinico negli endpoint secondari, quali numero di articolazioni dolenti e valutazione complessiva del medico. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato in altri studi JIA.

Dei 127 pazienti nello studio principale, 109 hanno partecipato allo studio di estensione in aperto e sono stati seguiti per per altri 8 anni, per un totale di massimo 10 anni. Al termine dello studio di estensione, 84/109 (77%) pazienti avevano completato lo studio; 27 (25%) stavano assumendo attivamente etanercept, 7 (6%) si erano ritirati dal trattamento a causa di attività malattia bassa/inattiva; 5 (5%) avevano ripreso il trattamento con etanercept dopo una precedente interruzione e 45 (41%) avevano interrotto etanercept (ma erano rimasti sotto osservazione); 25/109 (23%) pazienti avevano interrotto definitivamente la partecipazione allo studio. I miglioramenti dello stato clinico raggiunti nello studio principale sono stati generalmente mantenuti per tutti gli endpoint di efficacia durante l'intero periodo di follow-up. I pazienti che assumevano attivamente etanercept potevano accedere, durante lo studio di estensione, una sola volta, in base alla risposta clinica giudicata dallo sperimentatore, all'opzione di interrompere e riprendere il trattamento. 30 pazienti hanno interrotto la terapia. 17 pazienti hanno riportato una riacutizzazione (definita come un peggioramento $\geq 30\%$ in almeno 3 dei 6 componenti ACR Pedi con un miglioramento $\geq 30\%$ in non più di 1 dei restanti 6 componenti e un minimo di 2 articolazioni attive); il tempo mediano alla riacutizzazione dopo l'interruzione di etanercept è stato di 190 giorni. 13 pazienti sono stati ritrattati e il tempo mediano al ritrattamento dall'interruzione è stato stimato in 274 giorni. A causa del numero ridotto dei dati puntuali, questi risultati devono essere interpretati con cautela.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con quello osservato nello studio principale.

Non sono stati condotti studi in pazienti con artrite idiopatica giovanile per valutare gli effetti della terapia continua con etanercept in pazienti che non rispondevano entro tre mesi dall'inizio della terapia. Analogamente, non sono stati condotti studi per valutare la riduzione della dose raccomandata

di etanercept, dopo il suo impiego a lungo termine in pazienti con JIA.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

L'efficacia di etanercept è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio-cieco, placebo-controllato su 211 pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e 17 anni con psoriasi a placche da moderata a severa (definita da un punteggio sPGA ≥ 3 , con interessamento del 10% o più del BSA, e PASI ≥ 12). I pazienti eleggibili avevano una storia di trattamento con fototerapia o terapia sistemica o non erano adeguatamente controllati da una terapia topica.

I pazienti hanno ricevuto etanercept 0,8 mg/kg (fino a 50 mg) o placebo una volta a settimana per 12 settimane. Alla dodicesima settimana, un maggior numero di pazienti ha avuto risposte di efficacia positiva (cioè PASI 75) nel gruppo randomizzato con etanercept rispetto al gruppo randomizzato con placebo.

Risultati a 12 settimane nella psoriasi a placche

	Etanercept 0,8 mg/kg 1 volta a settimana (N=106)	Placebo (N=105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA "clear" or "minimal", n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abbreviazioni: sPGA- static Physician Global Assessment.

^a. $p < 0,0001$ rispetto al placebo

Dopo il periodo di trattamento di 12 settimane in doppio cieco, tutti i pazienti hanno ricevuto 0,8 mg/kg di etanercept (fino a 50 mg) una volta a settimana per ulteriori 24 settimane. Le risposte osservate durante il periodo in aperto sono state simili a quelle osservate nel periodo in doppio cieco.

Durante un periodo di sospensione randomizzato, il numero di pazienti che hanno avuto una recidiva della malattia (perdita di risposta PASI 75) è stato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti ri-randomizzati con placebo rispetto a quello del gruppo di pazienti ri-randomizzati con etanercept. Con la terapia continua, le risposte sono state mantenute fino a 48 settimane.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di etanercept 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg) una volta a settimana sono state valutate in uno studio di estensione in aperto che coinvolgeva 181 pazienti pediatrici con psoriasi a placche, somministrando il prodotto fino a 2 anni oltre le 48 settimane indicate sopra. L'esperienza a lungo termine con etanercept è stata in genere comparabile a quella riscontrata nello studio originale di 48 settimane e non sono emersi nuovi problemi di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I valori sierici di etanercept sono stati valutati con il metodo Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), che può rilevare sia i prodotti di degradazione che reagiscono con ELISA, sia il composto progenitore.

Assorbimento

Etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose. La biodisponibilità assoluta è del 76%. Con due dosi settimanali si prevede che le concentrazioni allo stato stazionario siano approssimativamente due volte maggiori rispetto a quelle osservate dopo dosi singole. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di etanercept, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/mL}$ e l'area sotto la curva è stata di $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$. Nei

pazienti con artrite reumatoide trattati, i profili della concentrazione media sierica allo stato stazionario sono stati C_{max} 2,4 mg/L vs 2,6 mg/L, C_{min} 1,2 mg/L vs 1,4 mg/L, e AUC parziale 297 mg×/L vs 316 mg×/L, rispettivamente per 50 mg di etanercept 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg di etanercept due volte a settimana (n=16). In uno studio in aperto, a dose singola, a due trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/mL è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/mL.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con spondilite anchilosante, le AUC allo stato stazionario di etanercept sono state 466 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ e 474 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$, rispettivamente per etanercept 50 mg una volta a settimana (N=154) e 25 mg due volte a settimana (N=148).

Distribuzione

Per descrivere la curva concentrazione-tempo di etanercept è richiesta una curva biesponenziale. Il volume di distribuzione centrale di etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 10,4 litri.

Eliminazione

Etanercept viene eliminato lentamente dall'organismo. Ha una lunga emivita pari a circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/h in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/h osservato in volontari sani. Inoltre, la farmacocinetica di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide, spondilite anchilosante e psoriasi a placche è simile.

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche apparenti tra maschi e femmine.

Linearità

La proporzionalità della dose non è stata formalmente valutata, tuttavia non è stata osservata alcuna apparente saturazione della clearance nell'intervallo di dosaggio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Sebbene vi sia una eliminazione di radioattività nelle urine dopo somministrazione di etanercept radiomarcato in pazienti e in volontari, non è stato osservato un aumento delle concentrazioni di etanercept in pazienti con insufficienza renale acuta. La presenza di compromissione renale non deve richiedere alcuna modifica del dosaggio.

Compromissione epatica

Non sono state osservate concentrazioni di etanercept aumentate in pazienti con insufficienza epatica acuta. La presenza di compromissione epatica non deve richiedere modifica del dosaggio.

Anziani

L'influenza dell'età avanzata è stata studiata tramite un'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di etanercept nell'ambito di questa popolazione. La clearance e il volume valutati in pazienti di età compresa tra 65 e 87 anni sono risultati simili a quelli stimati in pazienti con meno di 65 anni.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile

In uno studio con etanercept sull'artrite idiopatica giovanile a decorso poliarticolare, 69 pazienti (età

compresa tra i 4 e i 17 anni) hanno ricevuto 0,4 mg/kg di etanercept, due volte a settimana per tre mesi. L'andamento delle concentrazioni sieriche è stato simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide. I bambini più piccoli (4 anni di età) presentavano una clearance ridotta (clearance aumentata quando normalizzata per il peso) rispetto ai bambini più grandi (12 anni di età) e agli adulti. Una simulazione di dosaggio suggerisce che mentre i bambini più grandi (10-17 anni di età) avrebbero livelli sierici vicini a quelli osservati negli adulti, i bambini più piccoli avrebbero livelli apprezzabilmente più bassi.

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche

Pazienti pediatrici affetti da psoriasi a placche (età compresa tra i 4 ed i 17 anni) hanno ricevuto 0,8 mg/kg di etanercept (fino ad una dose massima di 50 mg a settimana) una volta a settimana per 48 settimane. Le concentrazioni sieriche medie allo stato stazionario variavano da 1,6 a 2,1 mcg/mL alle settimane 12, 24 e 48. Queste concentrazioni medie sieriche nei pazienti con psoriasi pediatrica a placche sono simili a quelle osservate nei pazienti con artrite idiopatica giovanile (trattati con 0,4 mg/kg di etanercept, due volte a settimana, fino ad una dose massima di 50 mg a settimana). Queste concentrazioni medie sono simili a quelle osservate nei pazienti adulti con psoriasi a placche trattati con 25 mg di etanercept due volte a settimana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi tossicologici condotti con etanercept, non si è manifestata una tossicità dose-limitante od organo bersaglio. Etanercept è risultato essere non-genotossico in una serie di studi in vitro ed in vivo. A causa della comparsa di anticorpi neutralizzanti nei roditori, non sono stati condotti con etanercept studi di carcinogenicità e di valutazione standard della fertilità e della tossicità postnatale.

Etanercept non ha causato mortalità o segni di tossicità rilevabili in topi o ratti a seguito di una singola dose sottocutanea di 2000 mg/kg o di una singola dose endovenosa di 1000 mg/kg. Etanercept non ha provocato una tossicità dose-limitante od organo bersaglio in scimmie cynomolgus a seguito di una somministrazione sottocutanea due volte a settimana per 4 o 26 settimane consecutive ad una dose (15 mg/kg) risultante in concentrazioni sieriche del farmaco basate sull'AUC che erano più di 27 volte maggiori rispetto a quelle ottenute negli uomini alla dose raccomandata di 25 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Glicina
Saccarosio
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere le siringhe o le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Fubelv può essere conservato ad una temperatura massima di 25°C fino a 4 settimane, per una sola volta; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Fubelv deve essere eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fubelv 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

La siringa è costituita da vetro trasparente di tipo 1 con ago in acciaio inossidabile da 27 gauge, protezione dell'ago rigida e tappo in gomma bromobutilica rivestita di FluoroTec contenente 0,5 mL di soluzione.

Fubelv è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite, confezioni contenenti 12 siringhe preriempite, confezioni multiple contenenti 8 siringhe preriempite (2 confezioni da 4 siringhe preriempite) e confezioni multiple contenenti 24 siringhe preriempite (2 confezioni da 12 siringhe preriempite).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

La siringa è costituita da vetro trasparente di tipo 1 con ago in acciaio inossidabile da 27 gauge, protezione dell'ago rigida e tappo in gomma bromobutilica rivestita di FluoroTec contenente 1 mL di soluzione.

Fubelv è disponibile in confezioni contenenti 4 siringhe preriempite e confezioni contenenti 12 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Penna preriempita contenente una siringa preriempita di Fubelv. La siringa all'interno della penna è costituita da vetro trasparente di tipo 1 con ago in acciaio inossidabile da 27 gauge con protezione dell'ago rigida e tappo in gomma bromobutilica rivestita di FluoroTec contenente 1 mL di soluzione.

Fubelv è disponibile in confezioni contenenti 4 penne preriempite e confezioni contenenti 12 penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita e 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima dell'iniezione bisogna attendere che la siringa preriempita monouso di Fubelv raggiunga la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La soluzione non deve essere riscaldata in alcun altro modo. È quindi raccomandato l'uso immediato.

La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente.

La soluzione deve essere da limpida a opalescente, da incolore a giallo e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, “Istruzioni per l'uso”.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Prima dell'iniezione bisogna attendere che le penne preriempite monouso di Fubelv raggiungano la temperatura ambiente (approssimativamente 30 minuti). La copertura dell'ago non deve essere rimossa mentre si attende che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente. Guardando attraverso la finestra di ispezione, la soluzione deve apparire da limpida a opalescente, da incolore a giallo e può contenere piccole particelle proteiche traslucide o bianche.

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, “Istruzioni per l'uso”.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lupin Limited (Biotech Division)

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Biocon Biologics Ireland Limited

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità competente il contenuto e il formato del materiale educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del materiale.

Il programma educativo è finalizzato a ridurre il rischio di infezioni gravi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui etanercept è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che dovrebbero prescrivere etanercept abbiano accesso/ricevano il seguente materiale educativo:

Scheda del paziente

- Il trattamento con etanercept può aumentare il rischio di infezione
- Segni o sintomi di questo problema di sicurezza e quando rivolgersi a un operatore sanitario
- Recapiti del medico prescrittore di etanercept

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER SIRINGHE PRERIEMPITE 25 MG – CONFEZIONI DA 4 E 12****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fubelv 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, glicina, saccarosio, sodio cloruro e acqua per soluzione iniettabile.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite

12 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Fare riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/26/2023/001 4 siringhe preriempite

EU/1/26/2023/002 12 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto n.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fubelv 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA PRIMARIA PER SIRINGHE PRERIEMPITE 25 MG (SENZA BLUE BOX)
COMPONENTE DI UNA CONFEZIONE MULTIPLA – 12 O 4 SIRINGHE PRERIEMPITE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fubelv 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, glicina, saccarosio, sodio cloruro e acqua per soluzione iniettabile.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

12 siringhe preriempite

4 siringhe preriempite

Componente di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Fare riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/26/2023/008 24 (2 confezioni da 12 siringhe preriempite)

EU/1/26/2023/003 8 (2 confezioni da 4 siringhe preriempite)

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto n.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fubelv 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA ESTERNA PER SIRINGHE PRERIEMPITE 25 MG (CON BLUE BOX)
CONFEZIONE MULTIPLA – 24 (2X12 SIRINGHE PRERIEMPITE) O 8 (2X4 SIRINGHE PRERIEMPITE)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fubelv 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, glicina, saccarosio, sodio cloruro e acqua per soluzione iniettabile.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 24 (2 confezioni da 12 siringhe preriempite)
Confezione multipla: 8 (2 confezioni da 4 siringhe preriempite)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Fare riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO****Biocon Biologics Ireland Limited**

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2023/008 24 (2 confezioni da 12 siringhe preriempite)

EU/1/26/2023/003 8 (2 confezioni da 4 siringhe preriempite)

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto n.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Fubelv 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA (SIRINGA PRERIEMPITA DA 25 MG)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fubelv 25 mg iniettabile
etanercept
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER SIRINGHE PRERIEMPITE 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.
etanercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, glicina, saccarosio, sodio cloruro e acqua per soluzione iniettabile.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 siringhe preriempite

12 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Fare riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/26/2023/004 4 siringhe preriempite

EU/1/26/2023/005 12 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fubelv 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA (SIRINGA PRERIEMPITA DA 50 MG)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fubelv 50 mg iniettabile
etanercept
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER PENNE PRERIEMPITE 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
etanercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, glicina, saccarosio, sodio cloruro e acqua per soluzione iniettabile.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

4 penne preriempite

12 penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Fare riferimento al foglio illustrativo per modalità di conservazione alternative.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2023/006 4 penne preriempite
EU/1/26/2023/007 12 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fubelv 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA (PENNA PRERIEMPITA DA 50 MG)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fubelv 50 mg iniettabile
etanercept
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg/1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Fubelv 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il Paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Fubelv.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Fubelv e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fubelv
3. Come usare Fubelv
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fubelv
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Fubelv e a cosa serve

Fubelv contiene il principio attivo etanercept.

Fubelv è un medicinale ottenuto da due proteine umane che blocca l'attività di un'altra proteina presente nell'organismo e che provoca infiammazione. Questo medicinale agisce riducendo l'infiammazione associata ad alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Fubelv può essere utilizzato per il trattamento:

- dell'**artrite reumatoide** (malattia autoimmune di lunga durata che colpisce principalmente le articolazioni) da moderata a grave;
- dell'**artrite psoriasica** (un tipo di artrite infiammatoria che può colpire qualsiasi articolazione del corpo);
- della **spondiloartrite assiale** grave (un tipo di artrite infiammatoria cronica che colpisce la colonna vertebrale e/o le articolazioni sacroiliache), compresa la spondilite anchilosante (un tipo di artrite che colpisce la colonna vertebrale);
- della **psoriasi** (chiazze rilevate, rosse e squamose sulla cute) da moderata a grave.

In ogni caso, Fubelv viene utilizzato solitamente quando altri trattamenti di largo uso non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'**artrite reumatoide**, questo medicinale è utilizzato di solito in associazione a metotrexato, sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia che venga usato da solo o in associazione a metotrexato, Fubelv può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **artrite psoriasica** con coinvolgimento di articolazioni multiple, questo medicinale può migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie** (ad esempio, mani, polsi e piedi), questo medicinale può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Fubelv è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età e di peso pari o superiore a 62,5 kg
 - artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età e di peso pari o superiore a 62,5 kg
- per l'artrite correlata ad entesite in pazienti a partire dai 12 anni di età e di peso pari o superiore a 62,5 kg o quando altri trattamenti di largo uso non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati,
- psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età e di peso pari o superiore a 62,5 kg che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono seguire) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fubelv

Non usi Fubelv

- se lei, o il bambino, siete **allergici a etanercept** o ad uno qualsiasi degli altri **componenti** di Fubelv (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro o eruzione cutanea, non inietti altro Fubelv e contatti immediatamente il medico;
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppare un'**infezione grave del sangue** chiamata sepsi. Se ha dubbi, contatti il medico;
- se lei, o il bambino, avete un'**infezione di qualsiasi tipo**. Se ha dubbi, contatti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Fubelv.

- **Reazioni allergiche:** se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti questo medicinale e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante, il medico potrebbe voler monitorare il trattamento con questo medicinale.
- **Infezioni/diabete:** informi il medico se lei, o il bambino, avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se

lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per verificare la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avrete sospeso l'assunzione di Fubelv.

- **Tubercolosi:** poiché sono stati segnalati casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con Fubelv, il medico la controllerà per verificare se vi sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con questo medicinale. Questo potrebbe includere un'accurata anamnesi, una radiografia del torace e il test alla tubercolina. L'esito di questi test deve essere riportato nella Scheda per il Paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con questo medicinale. Il trattamento con Fubelv può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve interrompere l'uso di questo medicinale.
- **Epatite C:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con questo medicinale qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disturbi del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Fubelv.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se l'utilizzo di questo medicinale è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia (condizione in cui il muscolo cardiaco non pompa sangue come dovrebbe), poiché questo medicinale deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere questo medicinale. I pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a maggior rischio di sviluppare un linfoma rispetto alla media. Bambini ed adulti che usano questo medicinale possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con etanercept o con altri medicinali che agiscono come etanercept hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Fubelv hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della pelle o proliferazioni sulla pelle.
- **Varicella:** informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella quando utilizzate questo medicinale. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** questo medicinale non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** questo medicinale non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per curare il diabete. Il medico può decidere se è necessario diminuire la dose di farmaco anti-diabete per lei o per il bambino, mentre state assumendo questo medicinale.

Bambini e adolescenti

- **Vaccinazioni:** se possibile, prima di utilizzare Fubelv, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo questo medicinale. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Fubelv non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti di peso inferiore a 62,5 kg.

Di norma Fubelv non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite od oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali e Fubelv

Informi il medico o il farmacista se lei, o il bambino, state usando, avete usato di recente o potreste usare altri medicinali (inclusa sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica.

Lei o il bambino **non** dovete utilizzare Fubelv con medicinali contenenti il principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

Fubelv deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se ha ricevuto Fubelv durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto etanercept in gravidanza è stato rilevato un numero maggiore di difetti alla nascita rispetto alle madri che non avevano ricevuto questo medicinale o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), sebbene tra i difetti alla nascita segnalati non sia emersa una tipologia particolare. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto etanercept durante la gravidanza. Il medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Fubelv. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Fubelv durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che l'utilizzo di Fubelv possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Fubelv contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare Fubelv

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il

medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Fubelv sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso negli adulti

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte a settimana, o 50 mg una volta a settimana mediante iniezione sottocutanea.

In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa alla quale iniettare Fubelv.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte a settimana, o di 50 mg somministrata una volta a settimana.

Alternativamente, può essere somministrata una dose di 50 mg due volte a settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose di 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose di 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Fubelv e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Fubelv non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà indicare di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio nei bambini o negli adolescenti dipenderanno dal peso corporeo e dalla malattia.

Il medico stabilirà la dose corretta per il bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di etanercept.

Fubelv non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti di peso inferiore a 62,5 kg.

Sono disponibili altri medicinali a base di etanercept con formulazioni farmaceutiche appropriate per i bambini.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di etanercept per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg), somministrata 2 volte a settimana, o di 0,8 mg di etanercept per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg), somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età la dose usuale è di 0,8 mg di etanercept per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Fubelv non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe indicarle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Modo e via di somministrazione

Fubelv è somministrato tramite iniezione sotto la cute (uso sottocutaneo).

Istruzioni dettagliate su come preparare e iniettare Fubelv sono fornite al paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Non misceli la soluzione con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere su un'agenda in quale(i) giorno(i) della settimana deve essere utilizzato Fubelv.

Se usa più Fubelv di quanto deve

Se ha usato più Fubelv di quanto avrebbe dovuto (sia iniettando una quantità eccessiva in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), **si rivolga immediatamente a un medico o a un farmacista**. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere Fubelv

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva non sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel(nei) giorno(i) stabilito(i). Se si rende conto della dimenticanza il giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Fubelv

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Fubelv. **Informi immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.**

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore di viso, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia, uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica a questo medicinale; pertanto deve richiedere immediatamente assistenza medica.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti:

- sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o presenza di una zona calda, rossa, sensibile, dolente sulla pelle o alle

articolazioni;

- sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore;
- sintomi di disturbi dei nervi, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba;
- sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra;
- sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, e i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle;
- sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione;
- sintomi di lupus o sindrome simil-lupoide, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento;
- sintomi di infiammazione dei vasi sanguigni, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono in casi rari causare morte). Se uno qualsiasi di questi sintomi si presenta, informi immediatamente il medico o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di etanercept comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente.

- **Molto comune** (possono riguardare più di 1 persona su 10):
infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni delle vie urinarie e infezioni della pelle); reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato) e cefalea.
- **Comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):
reazioni allergiche; febbre; prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; elevati enzimi epatici nel sangue (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune), crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (segni di problemi intestinali).
- **Raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):
reazioni allergiche gravi (compresi gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà

respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, dei globuli rossi e dei globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (i sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della pelle; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disturbo immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).

- **Molto raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000): incapacità del midollo osseo di produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fubelv

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla siringa preriempita dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Fubelv può essere conservato per una sola volta fuori dal frigorifero ad una temperatura massima di

25°C per un massimo di 4 settimane; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Fubelv deve essere eliminato. Si raccomanda di annotare la data in cui Fubelv è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Fubelv deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della siringa. La soluzione deve essere da limpida a opalescente, da incolore a giallo e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo aspetto è normale. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fubelv

- Il principio attivo è etanercept. Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg o 50 mg di etanercept.
- Gli altri eccipienti sono: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, glicina, saccarosio, sodio cloruro e acqua per soluzione iniettabile.

Descrizione dell'aspetto di Fubelv e contenuto della confezione

Fubelv viene fornito sotto forma di siringa preriempita contenente una soluzione iniettabile da limpida a opalescente, da incolore a giallo.

Fubelv 25 mg è disponibile in confezioni da 4, 12 siringhe preriempite, in una confezione multipla contenente 2 confezioni da 4 siringhe preriempite e in una confezione multipla contenente 2 confezioni da 12 siringhe preriempite.

Fubelv 50 mg è disponibile in confezioni contenenti 4 o 12 siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

Produttore

Biocon Biologics Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne
Dublino
D09 C6X8
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgium/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
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 10900

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος**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 Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

Questo paragrafo è suddiviso nei seguenti sottoparagrafi:

Introduzione

Fase 1: preparazione all'iniezione

Fase 2: scelta del sito per l'iniezione

Fase 3: iniezione della soluzione di Fubelv

Fase 4: smaltimento dei materiali

Le seguenti istruzioni spiegano come preparare ed iniettare Fubelv. Legga le istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Fubelv e ogni volta che rinnova la prescrizione. Vi possono essere nuove informazioni.

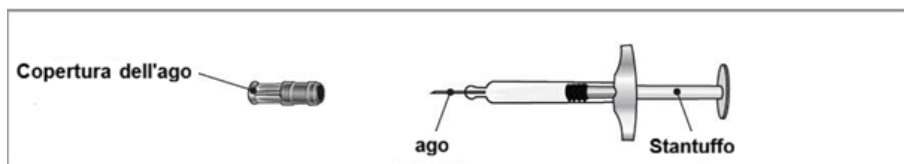
- Non tenti di somministrarsi un'iniezione a meno che il medico o l'infermiere non le abbiano mostrato come praticarla.

La soluzione non deve essere miscelata prima dell'uso con nessun altro medicinale.

Non inclusi nella confezione:

- tampone con alcol
- compressa di garza e cerotto
- contenitore per lo smaltimento degli oggetti appuntiti

Parti del dispositivo



Fase 1: preparazione all'iniezione

Scegliere una superficie pulita, ben illuminata e piana e tenere a portata di mano tutto il necessario.

1. Togliere dal frigorifero la scatola che contiene le siringhe preriempite e disporla sulla superficie di lavoro piana. Estrarre una siringa preriempita e disporla sulla superficie di lavoro. Non agitare la siringa preriempita di Fubelv. Riporre nel frigorifero la scatola contenente le eventuali siringhe preriempite rimanenti.

Vedere il paragrafo 5 per le istruzioni su come conservare Fubelv. Se ha qualunque domanda

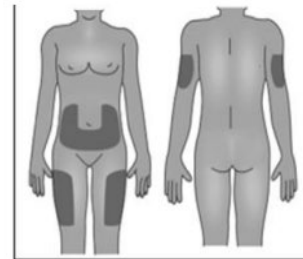
circa la conservazione, contatti il medico, l'infermiere o il farmacista per ulteriori istruzioni.

2. Ispezionare la soluzione:
 - osservare il medicinale attraverso il corpo della siringa;
 - il medicinale deve essere da limpido a opalescente, da incolore a giallo e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti;
 - non usare la soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte.
3. Lasciare che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.
Estrarre una siringa preriempita dalla scatola conservata in frigorifero e lasciarla a temperatura ambiente per 15 - 30 minuti prima di eseguire l'iniezione.
Questo passaggio è importante perché rende il medicinale più facile e comodo da iniettare.
 - Non rimuovere la copertura dell'ago fino a quando non si è pronti per l'iniezione.
 - Non usare altre fonti di calore, quali forno a microonde o acqua calda, per riscaldare la soluzione iniettabile.
4. Preparare gli altri materiali necessari per l'iniezione. Questi includono il tampone con alcol , un batuffolo di cotone o una garza.
5. Lavarsi le mani con sapone e acqua calda.

Fase 2: scelta del sito per l'iniezione

1. I tre siti consigliati per l'iniezione sono: (1) la parte centrale anteriore delle cosce; (2) l'addome e (3) la zona esterna delle braccia (vedere Figura 1). Se si esegue l'iniezione nell'addome, è necessario mantenere una distanza di almeno 5 cm dall'ombelico. In caso di auto-iniezione, non usare la zona esterna delle braccia.
2. Per ogni nuova iniezione dovrebbe essere utilizzato un sito differente. Ogni nuova iniezione dovrebbe essere effettuata ad almeno 3 cm di distanza da un sito precedente. Non iniettare in aree dove la pelle è sensibile, livida, rossa o indurita. Evitare le zone in cui sono presenti cicatrici o smagliature (potrebbe essere d'aiuto annotare la posizione dei precedenti siti di iniezione).
3. Se si soffre di psoriasi, non eseguire l'iniezione direttamente su chiazze di pelle rialzate, spesse, arrossate o squamate ("lesioni cutanee da psoriasi").

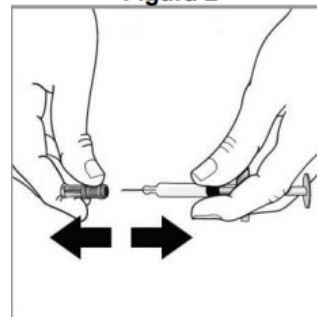
Figura 1



Fase 3: iniezione della soluzione

- 1 Strofinare la pelle nel sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol, eseguendo un movimento circolare. **NON** toccare nuovamente questa zona prima dell'iniezione.
- 2 Prendere la siringa preriempita dalla superficie di lavoro piana. Rimuovere la copertura dell'ago staccandolo con fermezza dalla siringa (vedere Figura 2). **Non ruotare o piegare la copertura dell'ago mentre lo si rimuove per non danneggiarlo**

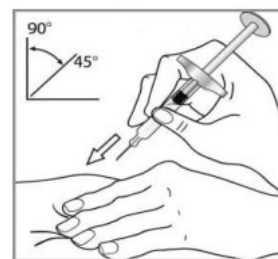
Figura 2



Quando si rimuove la copertura dell'ago, potrebbe rimanere una goccia di liquido all'estremità dell'ago; ciò è normale. Non toccare l'ago o non lasciare che l'ago tocchi alcuna superficie. Non toccare o non urtare lo stantuffo. Ciò potrebbe causare la fuoriuscita del liquido

- 3 Quando l'area di pelle pulita si è asciugata, stringerla e tenerla saldamente con una mano. Con l'altra mano tenere la siringa come una matita.
- 4 Con un movimento rapido e breve, far penetrare completamente l'ago nella pelle con un angolo dai 45° ai 90° (vedere Figura 3). Con l'esperienza, troverà l'angolo che è più confortevole per lei. Prestare attenzione a non spingere l'ago nella pelle troppo lentamente o con troppa forza

Figura 3



- 5 Quando l'ago è completamente entrato nella pelle, lasciare la pelle. Con la mano libera, tenere la siringa vicino alla base per stabilizzarla. Quindi spingere lo stantuffo per iniettare tutta la soluzione, mantenendo una velocità lenta e costante (vedere Figura 4).

Figura 4



- 6 Quando la siringa è vuota, rimuovere l'ago dalla pelle, facendo attenzione a mantenerlo nella stessa angolazione con la quale era stato inserito. Potrebbe verificarsi un leggero sanguinamento nel sito di iniezione. È possibile tenere premuto un batuffolo di cotone o della garza sul sito di iniezione per 10 secondi. Non strofinare il sito di iniezione. Se necessario, coprire il sito di iniezione con una fasciatura

Fase 4: smaltimento dei materiali

La siringa preriempita deve essere usata una sola volta. La siringa e l'ago non devono essere MAI riutilizzati. Non richiudere MAI l'ago con la copertura dell'ago. Smaltire gli aghi e la siringa come indicato dal medico, dall'infermiere o dal farmacista (vedere Figura 5).



Figura 5

Se ha qualsiasi dubbio o necessita di ulteriori informazioni, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Fubelv 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita Etanercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le fornirà la Scheda per il Paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Fubelv.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei o per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Fubelv e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fubelv
3. Come usare Fubelv
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fubelv
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Fubelv e a cosa serve

Fubelv contiene il principio attivo etanercept.

Fubelv è un medicinale ottenuto da due proteine umane che blocca l'attività di un'altra proteina presente nell'organismo umano e che provoca l'infiammazione. Questo medicinale agisce riducendo l'infiammazione associata ad alcune malattie.

Negli adulti (di età superiore o uguale ai 18 anni), Fubelv può essere utilizzato per il trattamento

- dell'**artrite reumatoide** (malattia autoimmune di lunga durata che colpisce principalmente le articolazioni) da moderata a grave;
- dell'**artrite psoriasica** (un tipo di artrite infiammatoria che può colpire qualsiasi articolazione del corpo);
- della **spondiloartrite assiale** grave (un tipo di artrite infiammatoria cronica che colpisce la colonna vertebrale e/o le articolazioni sacroiliache), compresa la spondilite anchilosante (un tipo di artrite che colpisce la colonna vertebrale);
- della **psoriasi** (chiazze rilevate, rosse e squamose sulla cute) da moderata a grave.

In ogni caso, Fubelv viene utilizzato solitamente quando altri trattamenti di largo uso non hanno funzionato abbastanza bene o non sono adatti a lei.

Per l'**artrite reumatoide**, questo medicinale è utilizzato di solito in associazione a metotrexato,

sebbene possa essere anche utilizzato da solo qualora il trattamento con metotrexato non sia adatto per lei. Sia che venga usato da solo o in associazione a metotrexato, Fubelv può rallentare il danno alle articolazioni causato dall'artrite reumatoide e migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **artrite psoriasica** con coinvolgimento di articolazioni multiple, questo medicinale può migliorare la capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Per i pazienti con **articolazioni multiple simmetriche dolorose o gonfie** (ad esempio, mani, polsi e piedi), questo medicinale può rallentare il danno strutturale a queste articolazioni causato dalla malattia.

Fubelv è anche prescritto per il trattamento delle seguenti patologie nei bambini e negli adolescenti:

- per i seguenti tipi di artrite idiopatica giovanile, quando il trattamento con metotrexato non ha dato una risposta sufficientemente buona o non è appropriato:
 - poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni di età e di peso pari o superiore a 62,5 kg
 - Artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età e di peso pari o superiore a 62,5 kg.
- per l'artrite correlata ad entesite in pazienti a partire dai 12 anni di età di peso pari o superiore a 62,5 kg o quando altri trattamenti di largo uso non hanno dato una risposta sufficientemente buona o non sono appropriati,
- psoriasi grave in pazienti a partire dai 6 anni di età e di peso pari o superiore a 62,5 kg che hanno avuto una risposta inadeguata con (o che non possono seguire) fototerapie o altre terapie sistemiche.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fubelv

Non usi Fubelv

- se lei, o il bambino, siete **allergici a etanercept** o ad uno qualsiasi degli altri **componenti di Fubelv** (elencati al paragrafo 6). Se si verificassero, in lei o nel bambino, reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro o eruzione cutanea, non inietti altro Fubelv e contatti immediatamente il medico.
- se lei, o il bambino, presentate o siete a rischio di sviluppare un'**infezione grave del sangue**
- chiamata sepsi. Se ha dubbi, contatti il medico;
- se lei, o il bambino, avete un'**infezione di qualsiasi tipo**. Se ha dubbi, parli contatti il medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Fubelv.

- **Reazioni allergiche:** se lei, o il bambino, manifestate reazioni allergiche quali costrizione toracica, respiro affannoso, capogiro od eruzione cutanea, non inietti questo medicinale e contatti il medico immediatamente.
- **Infezioni/operazioni chirurgiche:** se lei, o il bambino, sviluppate una nuova infezione o state per essere sottoposti ad un qualsiasi intervento chirurgico importante, il medico potrebbe voler monitorare il trattamento con questo medicinale.
- **Infezioni/diabete:** informi il medico se lei, o il bambino, avete una storia di infezioni ricorrenti o soffrite di diabete o di altre condizioni che aumentano il rischio di infezione.
- **Infezioni/monitoraggio:** informi il medico di qualsiasi recente viaggio fuori dall'Europa. Se

lei, o il bambino, sviluppate i sintomi di un'infezione come febbre, brividi o tosse, avverta immediatamente il medico. Il medico può decidere di continuare a monitorare lei o il bambino per verificare la presenza di infezioni dopo che lei o il bambino avrete sospeso l'assunzione di Fubelv.

- **Tubercolosi:** poiché sono stati segnalati casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con Fubelv, il medico la controllerà per verificare se vi sono segni e sintomi di tubercolosi prima di iniziare il trattamento con questo medicinale. Questo potrebbe includere un'accurata anamnesi, una radiografia del torace e il test alla tubercolina. L'esito di questi test deve essere riportato nella Scheda per il Paziente. È molto importante che riferisca al medico se lei o il bambino avete mai contratto tubercolosi o se siete stati a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Se i sintomi della tubercolosi (come tosse persistente, perdita di peso, debolezza, febbre leggera) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, lo comunichi immediatamente al medico.
- **Epatite B:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti o siete stati affetti da epatite B. Il medico deve effettuare il test per l'epatite B prima che lei o il bambino iniziate il trattamento con questo medicinale. Il trattamento con Fubelv può causare la riattivazione di epatite B in pazienti con precedente infezione da virus dell'epatite B. In tal caso, deve interrompere l'uso di questo medicinale.
- **Epatite C:** informi il medico se lei o il bambino siete affetti da epatite C. Il medico potrebbe ritenere opportuno monitorare il trattamento con questo medicinale qualora l'infezione peggiori.
- **Disturbi del sangue:** richieda immediatamente assistenza medica se lei o il bambino avete qualsiasi segno o sintomo quale febbre persistente, mal di gola, lividi, sanguinamento o pallore. Tali sintomi possono indicare la presenza di disturbi del sangue potenzialmente pericolosi per la vita che possono richiedere l'interruzione del trattamento con Fubelv.
- **Disturbi del sistema nervoso e degli occhi:** informi il medico se lei o il bambino avete la sclerosi multipla, la neurite ottica (infiammazione dei nervi ottici) o la mielite trasversa (infiammazione del midollo spinale). Il medico valuterà se questo medicinale è un trattamento appropriato.
- **Insufficienza cardiaca congestizia:** informi il medico se lei o il bambino avete una storia di insufficienza cardiaca congestizia (condizione in cui il muscolo cardiaco non pompa sangue come dovrebbe), poiché questo medicinale deve essere usato con cautela in queste circostanze.
- **Tumore:** informi il medico se ha o ha mai avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o qualsiasi altro tumore, prima di assumere questo medicinale. I pazienti affetti da artrite reumatoide grave da lungo tempo possono essere a maggior rischio di sviluppare un linfoma rispetto alla media. Bambini ed adulti che usano questo medicinale possono avere un rischio maggiore di sviluppare un linfoma o un altro tumore. Alcuni bambini e pazienti adolescenti che sono stati trattati con etanercept o con altri medicinali che agiscono come etanercept hanno sviluppato tumori, anche di tipo insolito, talora con esito fatale. Alcuni pazienti che ricevevano Fubelv hanno sviluppato tumori della pelle. Informi il medico se lei o il bambino sviluppate qualsiasi cambiamento nell'aspetto della pelle o proliferazioni sulla pelle.
- **Varicella:** informi il medico se lei o il bambino siete esposti alla varicella quando utilizzate questo medicinale. Il medico valuterà se è appropriato un trattamento preventivo per la varicella.
- **Abuso di alcol:** questo medicinale non deve essere utilizzato per il trattamento dell'epatite correlata all'abuso di alcol. Informi il medico se lei o il bambino avete una storia di abuso di alcol.
- **Granulomatosi di Wegener:** questo medicinale non è raccomandato per il trattamento della granulomatosi di Wegener, una malattia infiammatoria rara. Se lei o il bambino siete affetti da granulomatosi di Wegener, si rivolga al medico.
- **Medicinali anti-diabete:** informi il medico se lei o il bambino soffrite di diabete o se state assumendo medicinali per curare il diabete. Il medico può decidere se è necessario diminuire la dose di farmaco anti-diabete per lei o per il bambino, mentre state assumendo questo

medicinale.

Bambini e adolescenti

- **Vaccinazioni:** se possibile, prima di utilizzare Fubelv, i bambini devono essere in regola con tutte le vaccinazioni. Alcuni vaccini, come il vaccino antipolio orale, non devono essere assunti mentre si sta prendendo questo medicinale. Consulti il medico prima che lei o il bambino riceviate qualsiasi vaccino.

Fubelv non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti di peso inferiore a 62,5 kg.

Di norma Fubelv non deve essere utilizzato nei bambini con poliartrite od oligoartrite estesa di età inferiore ai 2 anni, o nei bambini con artrite correlata ad entesite o artrite psoriasica di età inferiore ai 12 anni, o nei bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali e Fubelv

Informi il medico o il farmacista se lei, o il bambino, state usando, avete usato di recente o potreste usare altri medicinali (inclusa sulfasalazina), anche quelli senza prescrizione medica.

Lei o il bambino **non** dovete utilizzare Fubelv con medicinali contenenti il principio attivo anakinra o abatacept.

Gravidanza e allattamento

Fubelv deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico.

Se ha ricevuto Fubelv durante la gravidanza, il neonato potrebbe essere a maggior rischio di infezione. Inoltre, uno studio ha indicato che nelle madri che hanno ricevuto etanercept in gravidanza è stato rilevato un numero maggiore di difetti alla nascita rispetto alle madri che non avevano ricevuto questo medicinale o altri medicinali simili (antagonisti del TNF), sebbene tra i difetti alla nascita segnalati non sia emersa una tipologia particolare. Un altro studio non ha evidenziato alcun aumento del rischio di difetti alla nascita quando le madri hanno ricevuto etanercept durante la gravidanza. Il medico la aiuterà a decidere se i benefici del trattamento siano superiori al rischio potenziale per il bambino.

Si rivolga al suo medico se desidera allattare al seno durante il trattamento con Fubelv. È importante avvisare i pediatri del bambino e gli altri professionisti sanitari dell'uso di Fubelv durante la gravidanza e l'allattamento prima che il bambino riceva qualsiasi vaccino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che l'utilizzo di Fubelv possa influire sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Fubelv contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare Fubelv

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se ha l'impressione che l'effetto di Fubelv sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Uso negli adulti

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale, compresa spondilite anchilosante

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte a settimana, o 50 mg una volta a settimana mediante iniezione sottocutanea.

In ogni caso il medico può stabilire una frequenza diversa alla quale iniettare Fubelv.

Psoriasi a placche

La dose usuale è di 25 mg, somministrata due volte a settimana, o di 50 mg somministrata una volta a settimana.

Alternativamente può essere somministrata una dose di 50 mg due volte a settimana fino a 12 settimane, seguita da una dose di 25 mg somministrata due volte a settimana o da una dose da 50 mg somministrata una volta a settimana.

Il medico deciderà per quanto tempo dovrà assumere Fubelv e se, sulla base della sua risposta, è necessario un nuovo trattamento. Se, dopo 12 settimane, Fubelv non ha alcun effetto sulla sua malattia il medico le potrà indicare di sospendere il trattamento.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose e la frequenza di dosaggio nei bambini o negli adolescenti dipenderanno dal peso corporeo e dalla malattia.

Il medico stabilirà la dose corretta per il bambino e prescriverà un dosaggio appropriato di etanercept.

Fubelv non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti di peso inferiore a 62,5 kg.

Sono disponibili altri medicinali a base di etanercept con formulazioni farmaceutiche appropriate per i bambini.

Per la poliartrite o l'oligoartrite estesa in pazienti a partire dai 2 anni d'età, o l'artrite correlata ad entesite o l'artrite psoriasica in pazienti a partire dai 12 anni di età, la dose usuale è di 0,4 mg di etanercept per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 25 mg) somministrata 2 volte a settimana o 0,8 mg di etanercept per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) somministrata una volta a settimana.

Per la psoriasi in pazienti a partire dai 6 anni d'età la dose usuale è di 0,8 mg di etanercept per kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 50 mg) e deve essere somministrata una volta a settimana. Se Fubelv non ha effetto sulla condizione del bambino dopo 12 settimane, il medico potrebbe indicarle di interrompere il trattamento con questo medicinale.

Modo e via di somministrazione

Fubelv è somministrato tramite iniezione sotto la cute (uso sottocutaneo).

Istruzioni dettagliate su come preparare e iniettare Fubelv sono fornite al paragrafo 7, Istruzioni per l'uso.

Non misceli la soluzione con altri medicinali.

Per aiutarla a ricordare, potrebbe essere utile scrivere su un'agenda in quale(i) giorno(i) della settimana deve essere utilizzato Fubelv.

Se usa più Fubelv di quanto deve

Se ha usato più Fubelv di quanto avrebbe dovuto (sia iniettandone una quantità eccessiva in un'unica occasione sia usandolo troppo frequentemente), si rivolga immediatamente a un medico o a un farmacista. Tenga sempre con sé la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di prendere Fubelv

Se dimentica una dose, la somministri non appena si accorge della dimenticanza, a meno che la dose successiva non sia programmata per il giorno successivo, nel qual caso deve saltare la dose dimenticata. Continui poi a somministrare il farmaco nel (nei) giorno (i) stabilito (i). Se si rende conto della dimenticanza il giorno in cui è prevista la dose successiva, non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso giorno) per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Fubelv

A seguito dell'interruzione del trattamento i sintomi della malattia possono ritornare.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si manifesta, non inietti più Fubelv. **Informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.**

- Difficoltà a deglutire o a respirare
- Gonfiore di viso, gola, mani o piedi
- Sensazione di nervosismo o ansia, palpitazioni, improvviso arrossamento della pelle e/o sensazione di calore
- Eruzione cutanea grave, prurito, orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito)

Le reazioni allergiche gravi sono rare. Tuttavia, uno qualsiasi dei sintomi sopra riportati può indicare una reazione allergica a questo medicinale; pertanto deve richiedere immediatamente assistenza medica.

Effetti indesiderati gravi

Se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti, lei o il bambino potete avere bisogno di cure mediche urgenti.

- sintomi di **infezioni gravi**, come febbre alta che può essere accompagnata da tosse, mancanza di fiato, brividi, debolezza, o presenza di una zona calda, rossa, sensibile, dolente sulla pelle o

- alle articolazioni;
- sintomi di **alterazioni del sangue**, come sanguinamento, lividi o pallore;
- sintomi di **disturbi dei nervi**, come intorpidimento o formicolio, alterazioni della vista, dolore agli occhi o inizio di debolezza in un braccio o in una gamba;
- sintomi di **insufficienza cardiaca o peggioramento di insufficienza cardiaca**, come fatica o mancanza di fiato durante l'attività, gonfiore alle caviglie, una sensazione di gonfiore al collo o all'addome, mancanza di fiato durante la notte o tosse, colore bluastrò delle unghie o delle labbra;
- sintomi di **tumori**: i tumori possono riguardare qualunque parte del corpo, compresi pelle e sangue, ed i possibili sintomi dipendono dal tipo e dalla localizzazione del tumore. Questi sintomi possono comprendere perdita di peso, febbre, gonfiore (con o senza dolore), tosse persistente, presenza di cisti o escrescenze sulla pelle;
- sintomi di **reazioni autoimmunitarie** (dove si creano anticorpi che possono danneggiare i tessuti normali del corpo), quali dolore, prurito, debolezza, anomalie nella respirazione, nel pensiero, nelle sensazioni o nella visione;
- sintomi di lupus o sindrome simil-lupoide, quali cambiamenti del peso corporeo, eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni o ai muscoli, o affaticamento;
- sintomi di **infiammazione dei vasi sanguigni**, quali dolore, febbre, arrossamento o surriscaldamento della pelle o prurito.

Questi effetti indesiderati sono rari o non comuni ma sono condizioni gravi (alcune delle quali possono in casi rari causare morte). Se uno qualsiasi di questi sintomi si presenta, informi immediatamente il medico, o si rechi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati noti di etanercept comprendono quelli di seguito riportati, raggruppati per frequenza decrescente:

- **Molto comune** (possono riguardare più di 1 persona su 10):
infezioni (inclusi raffreddore, sinusite, bronchite, infezioni delle vie urinarie e infezioni della pelle); reazioni nel sito di iniezione (inclusi sanguinamento, lividi, arrossamento, prurito, dolore e gonfiore) (queste non si manifestano così spesso dopo il primo mese di trattamento; alcuni pazienti hanno sviluppato una reazione in un sito di iniezione recentemente utilizzato) e cefalea.
- **Comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 10):
reazioni allergiche; febbre; prurito; anticorpi diretti contro il tessuto normale (formazione di autoanticorpi).
- **Non comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 100):
infezioni gravi (comprese polmonite, infezioni profonde della pelle, infezioni articolari, infezioni del sangue e infezioni in vari siti); peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia; basso numero dei globuli rossi, basso numero dei globuli bianchi, basso numero dei neutrofili (un tipo di globuli bianchi); ridotto numero delle piastrine nel sangue; tumore della pelle (escluso melanoma); gonfiore localizzato della pelle (angioedema); orticaria (chiazze in rilievo di pelle rossa o chiara che spesso danno prurito); infiammazione agli occhi; psoriasi (prima comparsa o aggravamento), infiammazione dei vasi sanguigni che colpisce più di un organo; elevati enzimi epatici nel sangue (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'aumento degli enzimi epatici nel sangue è comune), crampi e dolori addominali, diarrea, perdita di peso o sangue nelle feci (segni di problemi intestinali).
- **Raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):
reazioni allergiche gravi (compresi gonfiore grave localizzato della pelle e difficoltà

respiratorie); linfoma (un tipo di tumore del sangue); leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo); melanoma (un tipo di tumore della pelle); riduzione congiunta del numero delle piastrine, dei globuli rossi e dei globuli bianchi; alterazioni del sistema nervoso (con grave debolezza muscolare e segni e sintomi simili a quelli della sclerosi multipla o infiammazione dei nervi dell'occhio o del midollo spinale); tubercolosi; nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia; convulsioni; lupus o sindrome simil-lupoide (sintomi possono includere un'eruzione cutanea persistente, febbre, dolore alle articolazioni e stanchezza); eruzione cutanea che può portare a vesciche e desquamazioni gravi della pelle; reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose); infiammazione del fegato causata dal sistema immunitario (epatite autoimmune; in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza è non comune); disturbo immunitario che può colpire i polmoni, la pelle e i linfonodi (sarcoidosi); infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni (in pazienti in trattamento anche con metotrexato, la frequenza dell'infiammazione o cicatrizzazione dei polmoni è non comune); danno ai minuscoli filtri all'interno dei reni che determina una ridotta funzionalità renale (glomerulonefrite).

- **Molto raro** (possono riguardare fino a 1 persona su 10.000): incapacità del midollo osseo di produrre le cellule del sangue essenziali.
- **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle); sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle; eccessiva attivazione delle cellule dei globuli bianchi associate all'infiammazione (sindrome da attivazione dei macrofagi); ricomparsa di epatite B (una infezione del fegato); peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (infiammazione e debolezza muscolare, accompagnate da eruzione cutanea).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Gli effetti indesiderati e la loro frequenza osservati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli sopra descritti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fubelv

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla penna preriempita dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare la penna preriempita nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preso una penna dal frigorifero, **attendere circa 30 minuti per permettere che la**

soluzione di Fubelv nella penna raggiunga la temperatura ambiente. Non scaldarla in alcun altro modo. Utilizzarla immediatamente.

Fubelv può essere conservato per una sola volta fuori dal frigorifero ad una temperatura massima di 25°C per un massimo di 4 settimane; dopo tale periodo non può essere riposto nuovamente in frigo. Se non utilizzato nelle 4 settimane fuori dal frigo, Fubelv deve essere eliminato. Si raccomanda di annotare la data in cui Fubelv è posto fuori dal frigo e la data entro la quale Fubelv deve essere eliminato (non più di 4 settimane fuori dal frigo).

Ispezionare la soluzione all'interno della penna. La soluzione deve essere da limpida a opalescente, da incolore a giallo e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti. Questo è l'aspetto normale di Fubelv. Non usi questa soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte. Se ha dubbi riguardo all'aspetto della soluzione contatti il farmacista.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fubelv

- Il principio attivo è etanercept. Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.
- Gli altri eccipienti sono: sodio citrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato, glicina, saccarosio, sodio cloruro e acqua per soluzione iniettabile.

Descrizione dell'aspetto di Fubelv e contenuto della confezione

Fubelv viene fornito sotto forma di penna preriempita contenente una soluzione iniettabile da limpida a opalescente, da incolore a giallo.

Fubelv è disponibile in confezioni da 4 o 12 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Biocon Biologics Ireland Limited

Commercial House,
Millbank Business Park,
Lucan, DUBLINO,
K78 X5W6,
Irlanda

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgien/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
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 10900

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος**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 Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

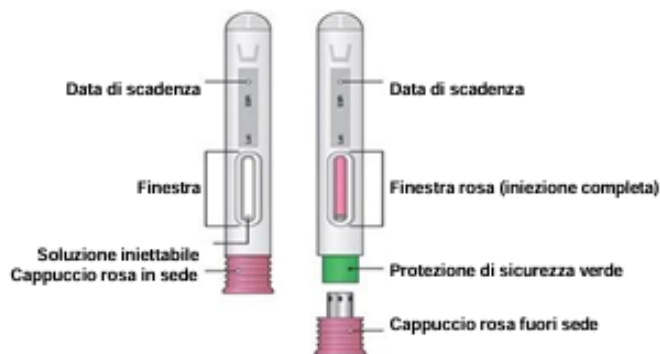
Legga le istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Fubelv e ogni volta che rinnova la prescrizione. Vi possono essere nuove informazioni.

Non tenti di somministrarsi un'iniezione a meno che il medico o l'infermiere non le abbiano mostrato come praticarla.

Non inclusi nella confezione:

- tampone con alcol
- compressa di garza e cerotto
- contenitore per lo smaltimento degli oggetti appuntiti

Parti del dispositivo



A. Preparazione all'iniezione

Scegliere una superficie piana comoda ben illuminata e pulita e tenere a portata di mano tutto il necessario.

1. Togliere dal frigorifero la scatola di Fubelv che contiene le penne preriempite e disporla sulla superficie di lavoro piana. Estrarre una penna preriempita e disporla sulla superficie di lavoro. Non agitare la penna preriempita. Riporre nel frigorifero la scatola contenente le eventuali penne preriempite rimanenti. Non coprire mai nuovamente l'ago. Vedere il paragrafo 5 per le istruzioni su come conservare Fubelv. Se ha qualunque domanda

circa la conservazione, contatti il medico, l'infermiere o il farmacista per ulteriori istruzioni.

- Non usare la penna preriempita dopo la data di scadenza.
- Non usare la penna preriempita se è caduta su una superficie dura (i componenti all'interno della penna preriempita possono essersi rotti).
- Non usare la penna preriempita se il cappuccio dell'ago manca o non è fissato saldamente.

2. Ispezionare la soluzione:

osservare il medicinale attraverso la finestra di ispezione.

- il medicinale deve essere da limpido a opalescente, da incolore a giallo e può contenere piccole particelle proteiche bianche o quasi trasparenti,
- non usare la soluzione se presenta alterazioni di colore o appare torbida oppure se sono visibili particelle diverse da quelle descritte

3. Lasciare che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente.

Estrarre una penna preriempita dalla scatola conservata in frigorifero e lasciarla a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di eseguire l'iniezione.

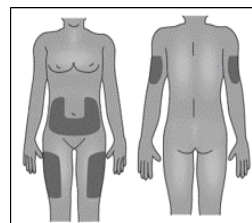
Questo passaggio è importante perché rende il medicinale più facile e comodo da iniettare.

- Non rimuovere il cappuccio dell'ago fino a quando non si è pronti per l'iniezione.
- Non usare fonti di calore, quali forno a microonde o acqua calda, per scaldare Fubelv

4 Scegliere un sito per l'iniezione: la penna preriempita è per iniezione sottocutanea.

L'iniezione deve essere praticata nella coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio (vedere figura a destra).

Ruotare il sito a ogni iniezione



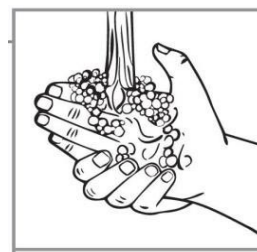
Se si esegue l'iniezione nell'addome, tenersi ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico

- Non eseguire l'iniezione nelle aree arrossate, indurite, con ematomi o doloranti
- Non eseguire l'iniezione a livello di cicatrici o smagliature
- Se è affetto da psoriasi, deve cercare di non iniettare nelle zone gonfie, ispessite, rosse o squamose della pelle

B. Fasi per l'iniezione

Fase 1:

Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone

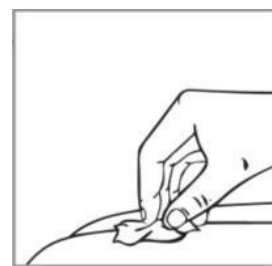


Fase 2:

Strofinare la pelle a livello del sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol.

Vedere punto 4. “Scegliere un sito per l'iniezione” per istruzioni sulla scelta del sito di iniezione.

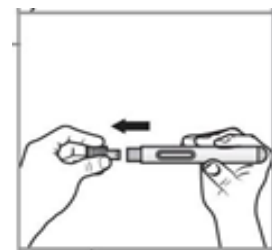
- Non toccare nuovamente questa zona prima dell'iniezione



Fase 3:

Rimuovere il cappuccio dell'ago staccandolo verticalmente e gettarlo nel cestino o nel contenitore per oggetti appuntiti.

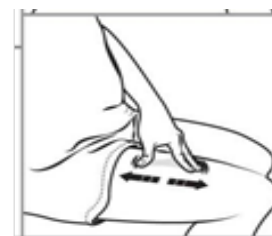
- Non ruotare o piegare il cappuccio dell'ago mentre lo si rimuove per non danneggiare l'ago.
- Non coprire mai nuovamente l'ago



Fase 4:

Tendere delicatamente la pelle nel sito di iniezione pulito. Mettere la penna preriempita a circa 90 gradi rispetto alla pelle.

- Non pizzicare la pelle.
- Tendendo la pelle si crea una superficie salda

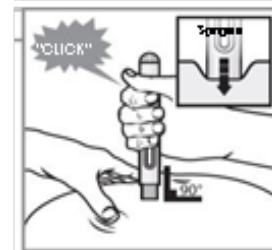


Fase 5:

Premere con fermezza la penna preriempita verso il basso sul sito per avviare l'iniezione.

All'avvio dell'iniezione il dispositivo emetterà un clic.

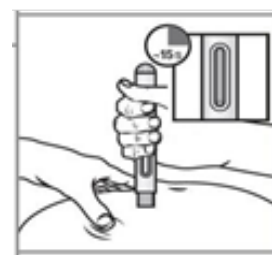
Continuare a tenere la penna preriempita saldamente premuta sul sito. Il dispositivo emetterà un secondo clic.



Fase 6:

Dopo il secondo clic, contare lentamente fino a 15 per assicurarsi che l'iniezione sia completa.

- Non rilasciare la pressione sul sito di iniezione prima di aver completato l'iniezione.
- Non spostare la penna preriempita durante l'iniezione.

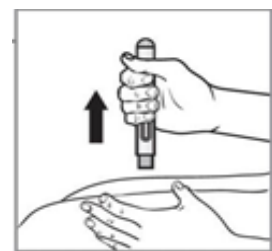


Fase 7:

Staccare la penna vuota dalla pelle.

La protezione dell'ago coprirà completamente l'ago.

Controllare la presenza dello stantuffo rosa nella finestra per confermare che è stata erogata l'intera dose.



Smaltimento:

Smaltire la penna usata in un contenitore per oggetti appuntiti approvato.

Verificare con l'operatore sanitario come smaltire correttamente il contenitore per gli oggetti appuntiti una volta pieno.

I contenitori per gli oggetti appuntiti possono essere acquistati nella farmacia locale.

- Non gettare il contenitore per gli oggetti appuntiti nei rifiuti domestici.
- Non riciclarlo.
- Tenere sempre il contenitore per gli oggetti appuntiti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**C. Cura del sito di iniezione**

Se si nota una macchia di sangue nel sito di iniezione, premere il batuffolo di cotone o la garza sul sito d'iniezione.

- Non strofinare il sito di iniezione.

Se necessario coprire il sito di iniezione con un cerotto.

Se ha qualsiasi dubbio o necessita di ulteriori informazioni, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.