

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fubelv 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fubelv 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Fiecare pen preumplut conține 50 mg de etanercept.

Etanercept este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN în cadrul unui sistem de exprimare pe celule mamifere, de ovar de hamster chinezesc (OHC).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră sau de culoare galbenă și este formulată la pH $6,3 \pm 0,2$. Osmolalitatea soluției este de 310 ± 30 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

În asociere cu metotrexatul, Fubelv este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide aflate în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii, inclusiv metotrexatul (cu excepția cazurilor în care acesta este contraindicat) a fost inadecvat.

Fubelv poate fi administrat ca monoterapie în cazurile de intoleranță la metotrexat sau în situațiile în care nu este indicată continuarea tratamentului cu metotrexat.

De asemenea, Fubelv este indicat în tratamentul cazurilor de poliartrită reumatoidă severă, activă și progresivă la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Singur sau în asociere cu metotrexatul, Fubelv și-a demonstrat capacitatea de a reduce rata de progresie a procesului distructiv articular, determinată prin metode radiologice, și de a îmbunătăți funcția fizică.

Artrită juvenilă idiopatică

Tratamentul poliartritei (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartritei extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament.

Artrită psoriazică

Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat. Etanerceptul și-a demonstrat capacitatea de a îmbunătăți funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și de a reduce rata de progresie a procesului distructiv la nivelul articulațiilor periferice, determinată prin radiografii efectuate la pacienții cu subtipuri poliarticulare simetrice ale acestei afecțiuni.

Spondilartrita axială

Spondilita anchilozantă

Tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă severă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentele convenționale.

Spondilartrita axială fără semne radiologice

Tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială severă fără semne radiologice, cu semne obiective de inflamație indicate de valorile crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau dovezi prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), care au avut un răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Psoriazisul în plăci

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA) (vezi pct. 5.1).

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea și supravegherea tratamentului cu Fubelv vor fi făcute de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, artritei juvenile idiopatice, artritei psoriazice, spondilitei anchilozante, spondilartritei axiale fără semne radiologice, psoriazisului în plăci sau forme de psoriazis în plăci la copii și adolescenți. Pacienților cărora li se administrează Fubelv trebuie să li se furnizeze Cardul Pacientului.

Fubelv este disponibil în concentrații de 25 și 50 mg.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 25 mg de etanercept administrată de două ori pe săptămână. În mod alternativ, administrarea a 50 mg o dată pe săptămână s-a dovedit a fi sigură și eficace (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică, spondilită anchilozantă, spondilartrită axială fără semne radiologice

Doza recomandată este de 25 mg de etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Psoriazisul în plăci

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau o doză de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu Fubelv trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu timp de peste 24 de săptămâni poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți (vezi pct. 5.1). Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Fubelv, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară.

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este necesară. Dozele și modul de administrare sunt aceleași ca și în cazul adulților cu vârste cuprinse între 18 și 64 de ani.

Copii și adolescenți

Fubelv este disponibil numai sub formă de seringă preumplută de 25 mg, seringă preumplută de 50 mg și stilou injector (pen) preumplut de 50 mg.

Astfel, nu este posibil să se administreze Fubelv la pacienții adolescenți și copii care necesită mai puțin de o doză completă de 25 mg sau de 50 mg. Pacienții copii și adolescenți care necesită altă doză decât cea completă de 25 mg sau de 50 mg nu trebuie să primească Fubelv. Dacă este necesară o doză alternativă, trebuie utilizate alte medicamente care conțin etanercept care oferă o astfel de opțiune.

La copii și adolescenți, doza de etanercept depinde de greutatea corporală a pacienților. În cazul pacienților având greutatea corporală mai mică de 62,5 kg, doza trebuie stabilită cu acuratețe în mg/kg, utilizând formele de prezentare pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau formele de prezentare pulbere pentru soluție injectabilă (pentru instrucțiuni specifice de dozare, vezi mai jos). În cazul pacienților având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare, poate fi administrată o doză fixă folosind o seringă preumplută sau un pen preumplut.

Siguranța și eficacitatea etanercept la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Artrită juvenilă idiopatică

Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Un flacon cu concentrația de 10 mg poate fi mai potrivit pentru administrarea la copiii cu AJI cu greutatea sub 25 de kg.

Nu au fost efectuate studii clinice la copii cu vârsta între 2 și 3 ani. Cu toate acestea, datele limitate privind siguranța dintr-un registru de pacienți sugerează că profilul de siguranță la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 3 ani este similar cu cel observat la adulți și copii cu vârsta peste 4 ani, când li s-a administrat săptămânal o doză de 0,8 mg/kg, subcutanat (vezi pct. 5.1).

În general, nu este aplicabilă utilizarea de etanercept la copiii cu vârsta sub 2 ani în indicația artrită juvenilă idiopatică.

Psoriazisul în plăci, la copii și adolescenți (la pacienți cu vârste peste 6 ani)

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână timp de cel mult 24 de săptămâni. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Fubelv, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

În general, nu este aplicabilă utilizarea de etanercept la copii cu vârsta sub 6 ani în indicația psoriazis în plăci.

Mod de administrare

Fubelv este destinat administrării subcutanate (vezi pct. 6.6).

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea. Instrucțiuni detaliate privind variații neintenționate în modul de administrare sau în intervalul de administrare, inclusiv dozele omise, sunt furnizate la punctul 3 al prospectului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sepsis sau risc de sepsis.

Nu trebuie să fie inițiat un tratament cu Fubelv la pacienții cu infecții active, inclusiv infecțiile cronice sau localizate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecții

Înainte, în timpul și după tratamentul cu Fubelv, pacienții trebuie evaluați în vederea depistării infecțiilor, luându-se în considerare faptul că timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al etanerceptului este de aproximativ 70 ore (cu variații între 7 și 300 ore).

În cazul utilizării etanerceptului au fost raportate infecții grave, stări de sepsis, tuberculoză și infecții oportuniste, incluzând infecții fungice invazive, listerioză și legioneloză (vezi pct. 4.8). Aceste infecții au fost provocate de bacterii, micobacterii, fungi, virusuri și paraziți (incluzând protozoare). În unele cazuri, nu au fost identificate anumite infecții fungice și alte infecții oportuniste, ceea ce a condus la întârzierea administrării tratamentului adecvat și uneori la deces. Când se evaluează pacienții pentru riscul de apariție a infecțiilor, trebuie luat în considerare riscul acestora pentru infecții oportuniste relevante (de exemplu, expunere la micoze endemice).

Pacienții care dezvoltă o nouă infecție în timpul tratamentului cu Fubelv trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție gravă, administrarea de Fubelv trebuie să fie oprită. Siguranța și eficacitatea etanerceptului la pacienții cu infecții cronice nu au fost evaluate. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută atunci când iau în considerare utilizarea de Fubelv la pacienții cu istoric de infecții recurente sau cronice, sau care prezintă stări de fond ce îi pot predispute la infecții, cum sunt diabetul zaharat în stadiu avansat sau insuficient controlat.

Tuberculoză

La pacienții cărora li s-a administrat etanercept s-au raportat cazuri de tuberculoză activă, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizări extra-pulmonare.

Înainte începerii tratamentului cu Fubelv, toți pacienții trebuie evaluați în vederea depistării atât a tuberculozei active cât și a celei inactive („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză medicală detaliată cu privire la antecedente personale de tuberculoză sau posibile contacte anterioare cu pacienți cu tuberculoză și la tratamente imunosupresoare precedente și/sau curente. La toți pacienții trebuie efectuate teste de screening adecvate, cum sunt testul cutanat la tuberculină și radiografia toracică (se pot aplica recomandările locale). Se recomandă ca efectuarea acestor teste să fie înregistrată în Cardul Pacientului. Se amintește medicilor care prescriu despre riscul rezultatelor fals negative ale testelor cutanate la tuberculină, în special la pacienții care au afecțiuni grave sau sunt imunocompromiși.

Tratamentul cu Fubelv nu trebuie inițiat dacă este diagnosticată tuberculoza activă. Dacă este diagnosticată tuberculoza inactivă (latentă), trebuie inițiat tratamentul tuberculozei latente, prin administrarea terapiei antituberculoase, înainte începerii tratamentului cu Fubelv și în conformitate cu recomandările locale. În acest caz trebuie evaluat foarte atent raportul beneficiu/risc al terapiei cu Fubelv.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne sau simptome sugestive de tuberculoză (de exemplu: tuse persistentă, cașexie sau scădere ponderală, subfebrilitate) în timpul sau după tratamentul cu Fubelv.

Reactivarea hepatitei B

S-au raportat cazuri de reactivare a hepatitei B la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) și cărora li s-au administrat simultan antagoniști de TNF, inclusiv etanercept. Acestea includ raportări ale reactivării hepatitei B la pacienții care au fost depistați anti-HBc pozitivi, dar HBsAg negativi. Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției VHB înainte inițierii tratamentului cu Fubelv. Pentru pacienții cu test pozitiv pentru infecția cu VHB, se recomandă consultul unui medic specialist cu experiență în tratamentul hepatitei B. Este necesară prudență atunci când se administrează Fubelv la pacienții infectați anterior cu VHB. Acești pacienți trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe durata tratamentului și timp de câteva săptămâni după încetarea acestuia. Nu sunt disponibile date adecvate provenite de la pacienții infectați cu VHB și tratați cu terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști de TNF. La pacienții care dezvoltă infecții cu VHB, administrarea de Fubelv trebuie oprită și trebuie inițiată terapia antivirală eficientă, cu tratament de susținere adecvat.

Agravarea hepatitei C

Au existat raportări privind agravarea hepatitei C la pacienții cărora li se administrează etanercept. Fubelv trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de hepatită C.

Tratamentul asociat cu anakinra

Administrarea concomitentă de etanercept și anakinra a fost asociată cu un risc crescut de infecții grave și de neutropenie, în comparație cu tratamentul numai cu etanercept. Această asociere terapeutică nu a prezentat un beneficiu clinic sporit. Prin urmare, utilizarea asociată de Fubelv și anakinra nu este recomandată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții alergice

Reacțiile alergice asociate administrării etanercept au fost raportate în mod frecvent. Reacțiile alergice au inclus edem angioneurotic și urticarie; au existat cazuri de reacții grave. În cazul apariției unei reacții alergice sau anafilactice grave, administrarea etanercept trebuie întreruptă imediat, cu inițierea unui tratament adecvat.

Imunosupresie

Există posibilitatea ca antagoniștii de TNF, inclusiv etanercept, să afecteze mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și malignităților, întrucât TNF mediază reacția inflamatorie și modulează răspunsurile imune celulare. În cadrul unui studiu pe 49 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu etanercept, nu a apărut niciun indiciu de diminuare a hipersensibilității întârziate, de diminuare a valorilor de imunoglobulină sau de modificare a numerelor populațiilor de celule efectoare.

Doi pacienți cu artrită juvenilă idiopatică au dezvoltat o infecție cu varicelă însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele. În cazul pacienților care au suferit o expunere semnificativă la virusul varicelei trebuie să se întrerupă temporar tratamentul cu Fubelv și trebuie avut în vedere tratamentul profilactic cu imunoglobulină specifică virusului varicelo-zosterian.

La pacienții cu imunosupresie nu s-au evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului cu etanercept.

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Malignități solide și hematopoietice (cu excepția cancerelor cutanate)

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.8).

În secțiunile controlate ale studiilor clinice efectuate asupra antagoniștilor de TNF au fost observate mai multe cazuri de limfom în rândul pacienților cărora li s-a administrat antagonist de TNF decât în rândul pacienților din grupul de control. Cu toate acestea, apariția acestor cazuri a fost rară, iar perioada de urmărire a fost mai scurtă în cazul pacienților cărora li s-a administrat placebo decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu antagonist de TNF. În observațiile de după punere pe piață, s-au raportat cazuri de leucemie la pacienții tratați cu antagoniști TNF. În cazul pacienților cu artrită reumatoidă care prezintă o formă prelungită, cu un nivel înalt de activitate al bolii inflamatorii, există un risc fundamental crescut de apariție a limfoamelor și leucemiei, ceea ce complică evaluarea riscului.

Pe baza cunoștințelor actuale, nu poate fi exclus riscul dezvoltării de limfoame, leucemie sau alte malignități hematopoietice sau solide la pacienții tratați cu un antagonist de TNF. Trebuie adoptată o atitudine precaută atunci când se are în vedere instituirea tratamentului cu antagoniști de TNF la pacienții cu afecțiuni maligne în antecedente sau continuarea acestui tratament la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă.

În condiții ulterioare punerii pe piață, au fost raportate afecțiuni maligne, unele letale, la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârste sub 22 ani) tratați cu antagoniști de TNF (inițierea tratamentului la vârste ≤ 18 ani), inclusiv Fubelv. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Celelalte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne și au inclus afecțiuni maligne rare, asociate de obicei cu imunosupresia. Nu poate fi exclus un anumit risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne la copiii și adolescenții tratați cu antagoniști de TNF.

Cancere cutanate

Melanomul și cancerul cutanat, altul decât melanomul (non-melanoma skin cancer, NMSC) s-au raportat la pacienți cărora li s-a administrat antagoniști de TNF, inclusiv etanercept. Cu o frecvență foarte mică, după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de carcinom cu celule Merkel la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Se recomandă examinarea periodică a pielii la toți pacienții, în special la cei care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

Asociind rezultatele studiilor clinice controlate s-au observat mai multe cazuri de NMSC la pacienții cărora li s-a administrat etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, în special la pacienții cu psoriazis.

Vaccinări

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Fubelv. Nu există date disponibile privind transmiterea secundară a infecției prin vaccinuri vii la pacienții cărora li se administrează etanercept. În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu

placebo, la pacienți adulți cu artrită psoriazică, 184 de pacienți au primit, de asemenea, și un vaccin multivalent pneumococic polizaharidic, în săptămâna 4. În cadrul acestui studiu, majoritatea pacienților cu artrită psoriazică cărora li s-a administrat etanercept au fost capabili să producă un răspuns imunitar eficace, prin intermediul celulelor B, la vaccinul polizaharidic pneumococic, dar titrurile în agregat au fost mai scăzute în mod moderat, un număr mic de pacienți prezentând creșteri ale titrurilor de două ori comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat etanercept. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei constatări.

Formarea de autoanticorpi

Tratamentul cu Fubelv poate conduce la formarea de anticorpi autoimuni (vezi pct. 4.8).

Reacții hematologice

În cazul pacienților tratați cu etanercept au fost raportate cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică, dintre care unele cu sfârșit letal. Se recomandă o atitudine precaută în cazul pacienților tratați cu Fubelv care prezintă antecedente de discrazie sanguină. Toți pacienții și părinții/apartinătorii legali trebuie să fie avertizați asupra faptului că, în cazul în care pacientul dezvoltă semne și simptome care sugerează o discrazie sanguină sau o infecție (de exemplu febră persistentă, dureri în gât, echimoze, sângerări și paloare) în timpul tratamentului cu Fubelv, trebuie să solicite imediat asistență medicală. Acestor pacienți trebuie să li se facă investigații de urgență, incluzând număratoarea completă a elementelor figurate sanguine; în cazul în care discrazia sanguină se confirmă, tratamentul cu Fubelv trebuie oprit.

Tulburări neurologice

Au existat raportări rare de tulburări ale SNC prin demielinizare, la pacienții tratați cu etanercept (vezi pct. 4.8). În plus, au existat raportări rare de polineuropatii demielinizante periferice (incluzând sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatia demielinizantă și neuropatia motorie multifocală). Deși nu au fost efectuate studii clinice pentru evaluarea tratamentului cu etanercept la pacienții cu scleroză multiplă, studiile clinice efectuate cu alți antagoniști de TNF la pacienți cu scleroză multiplă au indicat creșteri ale activității bolii. În cazul prescrierii de Fubelv la pacienții cu boală demielinizantă pre-existentă sau recentă, precum și la pacienții considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta o boală demielinizantă, se recomandă o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, care să includă o evaluare neurologică.

Tratamentul asociat

În cadrul unui studiu clinic controlat cu durata de doi ani la pacienți cu poliartrită reumatoidă, asocierea terapeutică de etanercept și metotrexat nu a furnizat rezultate neașteptate privind siguranța, iar profilul de siguranță al etanerceptului atunci când este administrat în asociere cu metotrexatul s-a dovedit similar cu profilele raportate în studiile care au utilizat etanercept și metotrexat în monoterapie. Sunt în desfășurare studii pe termen lung, cu scopul de a evalua siguranța utilizării acestei asocieri. Nu a fost stabilită siguranța pe termen lung a utilizării de etanercept în asociere cu alte medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB).

Nu a fost studiată utilizarea de etanercept în asociere cu alte tratamente sistemice sau cu fototerapie pentru tratamentul psoriazisului.

Insuficiența renală și hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (vezi pct. 5.2), nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; experiența clinică privind acești pacienți este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută în cazul utilizării de Fubelv la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de agravare a ICC la pacienți care utilizau etanercept, cu sau fără prezența unor factori precipitanți identificabili. De asemenea, au existat raportări rare (<0,1%) de apariție a ICC, inclusiv ICC la pacienții fără boală cardiovasculară pre-existentă cunoscută. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani. Două studii clinice de mari dimensiuni, care evaluau utilizarea etanercept în cadrul tratamentului ICC, au fost încheiate precoce datorită lipsei de eficacitate. Deși nu au o valoare concluzivă, datele furnizate de unul din aceste studii sugerează o posibilă tendință către agravarea ICC la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu etanercept.

Hepatita alcoolică

Într-un studiu de fază II, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 48 pacienți spitalizați cărora li s-a administrat etanercept sau placebo pentru tratamentul hepatitei alcoolice de intensitate moderată până la severă, etanerceptul nu a fost eficace și rata mortalității la pacienții cărora li s-a administrat etanercept a fost semnificativ mai mare după 6 luni. Prin urmare, Fubelv nu trebuie utilizat la pacienți pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Medicii trebuie să adopte o atitudine precaută când utilizează Fubelv la pacienți care au, de asemenea, hepatită alcoolică de intensitate moderată până la severă.

Granulomatoză Wegener

Un studiu controlat cu placebo, în care 89 de pacienți adulți au fost tratați cu etanercept în plus față de terapia standard (inclusiv ciclofosfamidă sau metotrexat și glucocorticoizi) pentru o durată medie de 25 luni, nu a demonstrat că etanerceptul este un tratament eficace pentru granulomatoza Wegener.

Incidența afecțiunilor maligne non-cutanate, de diferite tipuri, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu etanercept decât la cei din grupul de control. Fubelv nu este recomandat ca tratament al granulomatozei Wegener.

Hipoglicemia la pacienții tratați pentru diabet

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie în urma inițierii tratamentului cu etanercept la pacienții care primeau medicație antidiabetică, necesitând o reducere a medicației antidiabetice la unii din acești pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

În studiile de fază 3 referitoare la poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilita anchilozantă, nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește evenimentele adverse, evenimentele adverse grave și infecțiile grave survenite la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare care au primit etanercept, comparativ cu pacienții mai tineri. Cu toate acestea, trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul tratării vârstnicilor și trebuie acordată o atenție deosebită în ceea ce privește apariția infecțiilor.

Copii și adolescenți

Vaccinări

În măsura posibilului, în cazul copiilor și adolescenților se recomandă actualizarea tuturor imunizărilor, în conformitate cu schemele de imunizare aflate în vigoare, înainte de inițierea tratamentului cu etanercept (vezi Vaccinări, mai sus).

Fubelv conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul asociat cu anakinra

S-a constatat că pacienții adulți tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave, în comparație cu pacienții tratați fie cu etanercept, fie cu anakinra, în monoterapie (date istorice).

În plus, în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cărora li s-a administrat metotrexat ca tratament de fond, pacienții tratați cu etanercept și anakinra au prezentat o incidență mai mare a infecțiilor grave (7%) și a neutropeniei, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat etanercept (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Asocierea terapeutică dintre etanercept și anakinra nu a prezentat un beneficiu clinic crescut și, prin urmare, nu este recomandată.

Tratamentul asociat cu abatacept

În studii clinice, administrarea concomitentă de abatacept și etanercept a dus la creșterea incidenței evenimentelor adverse grave. Această asociere nu a demonstrat un beneficiu clinic sporit; utilizarea ei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul asociat cu sulfasalazină

În cadrul unui studiu clinic la pacienți adulți cărora li s-au administrat doze stabilite de sulfasalazină, la care s-a asociat tratamentul cu etanercept, pacienții din grupul care a primit asocierea terapeutică au prezentat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a numărului mediu de leucocite, în comparație cu grupurile tratate numai cu etanercept sau numai cu sulfasalazină. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu este cunoscută. Medicii trebuie să dea dovadă de precauție atunci când iau în considerare terapia asociată cu sulfasalazină.

Non-interacțiuni

În cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni în cazul administrării de etanercept împreună cu glucocorticoizi, salicilați (cu excepția sulfasalazinei), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), analgezice sau metotrexat. Pentru indicații privind vaccinarea, vezi pct. 4.4.

În cadrul studiilor cu metotrexat, digoxină sau warfarină, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic, între medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să aibă în vedere utilizarea de măsuri de contracepție adecvate pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu Fubelv și în următoarele trei săptămâni după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Studiile de toxicitate asupra procesului de dezvoltare, efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat niciun efect dăunător asupra fătului sau șobolanului nou-născut, datorat etanerceptului. Efectele etanercept asupra rezultatelor sarcinii au fost investigate în două studii observaționale de cohortă. O rată mai mare de apariție a defectelor congenitale majore s-a observat în cadrul unui studiu observațional care a comparat sarcinile expuse la etanercept ($n < 370$) în timpul primului trimestru cu sarcinile neexpuse la etanercept sau la alți inhibitori de TNF ($n = 164$) (raportul cotelor ajustat 2,4, ÎI 95%: 1,0-5,5). Tipurile de defecte congenitale majore au fost similare cu cele raportate cel mai frecvent la populația generală și nu s-a identificat niciun tipar particular al anomaliilor. Nu s-a observat nicio modificare a ratei avorturilor spontane, a copiilor născuți morți sau a malformațiilor minore. Într-un alt studiu observațional, un registru internațional, care a comparat riscul apariției de efecte nefavorabile ale sarcinii la femeile expuse la etanercept în timpul primelor 90 de zile de sarcină ($n = 425$) cu cele expuse la medicamente non-biologice ($n = 3497$) a evidențiat că nu a existat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale majore (raportul cotelor [RC] neajustat = 1,22, ÎI 95%: 0,79-1,90, RC ajustat = 0,96, ÎI 95%: 0,58-1,60 după ajustarea pentru țară, boală maternă, paritate, vârstă maternă și fumat la începutul sarcinii). De asemenea, acest studiu nu a arătat creșterea riscului de apariție a defectelor congenitale minore, nașteri premature, copii născuți morți sau de infecții în primul an de viață pentru sugarii născuți de femei expuse la etanercept pe parcursul sarcinii. Fubelv trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Etanercept traversează placentă și a fost detectat în serul sugarilor născuți din paciente tratate cu etanercept în timpul sarcinii. Impactul clinic al acestui fapt nu este cunoscut; totuși, sugarii pot prezenta un risc crescut de infecții. În general, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu virusuri vii la sugari timp de 16 săptămâni după ultima doză de Fubelv administrată mamei.

Alăptarea

La femeile de șobolan care alăptau, după administrare subcutanată, etanerceptul a fost excretat în lapte și a fost detectat în serul puilor alăptați. Informațiile limitate din literatura de specialitate publicată indică faptul că etanercept a fost detectat în concentrații scăzute în laptele uman. Etanercept ar putea fi luat în considerare pentru utilizare în timpul alăptării, ținând cont atât de beneficiul alăptării pentru copil, cât și de beneficiul tratamentului pentru femeie.

Deși este de așteptat ca expunerea sistemică a sugarului alăptat să fie scăzută, deoarece etanercept este în mare măsură metabolizat în tractul gastrointestinal, sunt disponibile date limitate cu privire la gradul de expunere sistemică a sugarului alăptat. Prin urmare, administrarea vaccinurilor vii atenuate (de exemplu, vaccinul BCG) la un sugar alăptat, în timp ce mama urmează tratament cu etanercept, poate fi avută în vedere la 16 săptămâni după întreruperea alăptării (sau mai devreme, în cazul în care concentrațiile serice de etanercept la sugar sunt nedetectabile).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date preclinice privind toxicitatea peri- și postnatală a etanerceptului, precum și efectele acestuia asupra fertilității și performanței reproductive generale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Fubelv nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile la locul de injectare (cum ar fi durerea, tumefierea, pruritul, eritemul și sângerările la locul injectării), infecții (cum ar fi infecții ale tractului respirator superior, bronșită, infecții ale vezicii urinare și infecții cutanate), cefalee, reacții alergice, apariția autoanticorpilor, pruritul și febra.

De asemenea, au fost raportate reacții adverse severe în timpul tratamentului cu etanercept. Antagoniștii TNF, cum este etanerceptul, afectează sistemul imunitar, iar utilizarea lor poate afecta mecanismele de apărare ale organismului împotriva infecției și a cancerului. Infecțiile severe afectează mai puțin de 1 din 100 pacienți tratați cu etanercept. Au fost raportate inclusiv infecții fatale sau care pot pune viața în pericol și septicemie. De asemenea, în timpul utilizării etanerceptului au fost raportate diferite malignități, printre care cancerul de sân, de plămân, cutanat și ganglionar (limfom).

Reacții adverse severe hematologice, neurologice și autoimune au fost, de asemenea, raportate. Acestea includ și cazuri rare de pancitopenie și cazuri foarte rare de anemie aplastică. Reacții de demielinizare la nivelul sistemului nervos central sau periferic au fost raportate rar și, respectiv, foarte rar în timpul tratamentului cu etanercept. Au fost raportate cazuri rare de lupus, de afecțiuni asociate cu lupusul și de vasculită.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Lista de reacții adverse prezentată mai jos se bazează pe experiența acumulată în cadrul studiilor clinice efectuate la adulți și a experienței ulterioare punerii pe piață.

În cadrul grupării pe organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate conform criteriului frecvențelor de apariție (numărul de pacienți la care se așteaptă să apară respectiva reacție adversă), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100, < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1.000, < 1/100	Rare ≥ 1/10000, < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție (incluzând infecție a tractului respirator superior, bronșită, cistită, infecție cutanată)*		Infecții grave (incluzând pneumonie, celulită, artrită bacteriană, sepsis și infecție parazitară)*	Tuberculoză, infecții oportuniste (incluzând infecții invazive fungice, cu protozoarice, bacteriene, micobacteriene atipice, virale și Legionella)*		Reactivarea hepatitei B, listeria
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Cancere de piele non-melanom* (vezi pct. 4.4)	Melanom malign (vezi pct. 4.4), limfom, leucemie		Carcinom cu celule Merkel (vezi pct. 4.4), Sarcom Kaposi
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie	Pancitopenie*	Anemie aplastică*	Histiocitoză hematofagocitară (sindrom de activare macrofagică)*
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice (vezi Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat), formare de autoanticorpi*	Vasculită (incluzând vasculită cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici pozitivi)	Reacții alergice/anafilactice grave (incluzând edem angioneurotic, bronhospasm), sarcoidoză		Agravarea simptomelor de dermatomiozită

Clasificare pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100, < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1.000, < 1/100	Rare ≥ 1/10000, < 1/1000	Foarte rare < 1/10000	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee			Reacții de demielinizare ale SNC care sugerează scleroza multiplă sau stări de demielinizare locală cum sunt nevrita optică și mielita transversă (vezi pct. 4.4), evenimente demielinizante periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré, polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, polineuropatie demielinizantă și neuropatie motorie multifocală (vezi pct. 4.4), convulsie		
Tulburări oculare			Uveită, sclerită			
Tulburări cardiace			Agravarea insuficienței cardiace congestive (vezi pct. 4.4)	Insuficiență cardiacă congestivă nou instalată (vezi pct. 4.4)		

Clasificare pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară)*		
Tulburări gastrointestinale			Boală inflamatorie intestinală			
Tulburări hepatobiliare			Valori crescute ale enzimelor hepatice*	Hepatită autoimună*		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupții cutanate	Edem angioneurotic, psoriazis (incluzând psoriazisul incipient sau agravat și cel pustular, în principal palmar și plantar), urticarie, erupții cutanate psoriaziforme	Sindrom Stevens-Johnson, vasculită cutanată (inclusiv vasculită de hipersensibilitate), eritem poliform, reacții lichenoid	Necroliză epidermică toxică	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv				Lupus eritematos cutanat, lupus eritematos cutanat subacut, sindrom lupoid		
Tulburări renale și ale căilor urinare				Glomerulonefrită		

Clasificare pe organe, aparate și sisteme	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$	Foarte rare $< 1/10000$	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, echimoze, eritem, prurit, durere, tumefiere)*	Pirexie				

* Vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate, mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Malignități și alte tulburări limfoproliferative

Au fost observate o sută douăzeci și nouă (129) de noi malignități de diferite tipuri, la 4114 pacienți cu poliartrită reumatoidă tratați în cadrul studiilor clinice efectuate cu etanercept pentru un timp aproximativ de până la 6 ani, inclusiv 231 de pacienți tratați cu etanercept în asociere cu metotrexat în cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă. Ratele și incidențele de apariție în cadrul acestor studii clinice au fost similare cu cele anticipate pentru populația studiată. Un număr total de 2 malignități a fost raportat în cadrul studiilor clinice cu durata aproximativă de 2 ani, care au inclus 240 de pacienți cu artrită psoriazică tratați cu etanercept. În cadrul studiilor clinice efectuate pe o perioadă mai mare de 2 ani, la 351 de pacienți cu spondilită anchilozantă, au fost raportate 6 malignități la pacienții tratați cu etanercept. La un grup de 2711 pacienți cu psoriazis în plăci tratați cu etanercept în cadrul studiilor dublu-orb și deschise cu durata de până la 2,5 ani au fost raportate 30 malignități și 43 cancere cutanate, altele decât melanomul.

La un grup de 7416 pacienți tratați cu etanercept, incluși în studii privind poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică, spondilita anchilozantă și psoriazisul, au fost raportate 18 limfoame.

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate, de asemenea, diverse malignități (incluzând carcinoame ale sânului și pulmonare, precum și limfoame) (vezi pct. 4.4).

Reacții la locul de injectare

Pacienții cu boli reumatice tratați cu etanercept au prezentat o incidență semnificativ mai mare a reacțiilor apărute la locul de injectare, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (36% față de 9%). Reacțiile la locul de injectare au apărut, de obicei, în prima lună. Durata lor medie aproximativă a fost de 3 până la 5 zile. În grupurile de tratament cu etanercept, în majoritatea cazurilor de reacții la locul de injectare nu a fost administrat niciun tratament, iar pentru majoritatea pacienților care au primit totuși un tratament acesta a constat în preparate topice, cum sunt corticosteroizii, sau în antihistaminice orale. În plus, unii pacienți au dezvoltat o revenire a reacțiilor la locul de injectare caracterizată printr-o reacție a pielii la locul ultimei injecții, împreună cu apariția simultană de reacții la locurile de injectare folosite anterior. Aceste reacții au fost, în general, tranzitorii, și nu au revenit pe durata tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, la pacienți cu psoriazis în plăci, aproximativ 13,6% dintre pacienții tratați cu etanercept au dezvoltat reacții la locul de injectare, față de 3,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, pe durata primelor 12 săptămâni de tratament.

Infecții grave

În studiile controlate cu placebo nu a fost observată nicio creștere a incidenței infecțiilor grave (letale, care amenință supraviețuirea sau care necesită spitalizare sau tratament antibiotic pe cale intravenoasă). Infecțiile grave au apărut la 6,3% din pacienții cu poliartrită reumatoidă tratați cu etanercept timp de cel mult 48 de luni. Acestea au inclus abcese (cu diferite localizări), bacteriemie, bronșită, bursită, celulită, colecistită, diaree, diverticulită, endocardită (suspectată), gastroenterită, hepatită B, herpes zoster, ulcer de gambă, infecții bucale, osteomielită, otită, peritonită, pneumonie, pielonefrită, sepsis, artrită septică, sinuzită, infecții cutanate, ulcere cutanate, infecții ale tractului urinar, vasculită și infectarea plăgilor. În cadrul studiului de 2 ani controlat față de medicație activă, în care pacienții au fost tratați fie cu etanercept în monoterapie, fie cu metotrexat în monoterapie, fie cu etanercept în asociere cu metotrexat, ratele de apariție a infecțiilor grave au fost similare la toate grupurile de tratament. Totuși, nu poate fi exclusă perspectiva ca asocierea dintre etanercept și metotrexat să fie asociată cu o creștere a ratei infecțiilor.

Nu au fost constatate diferențe în ceea ce privește ratele de apariție a infecțiilor între pacienții tratați cu etanercept și cei cărora li s-a administrat placebo pentru psoriazis în plăci în cadrul studiilor controlate cu placebo cu durată de până la 24 de săptămâni. Infecțiile grave apărute la pacienții tratați cu etanercept au inclus celulită, gastroenterită, pneumonie, colecistită, osteomielită, gastrită, apendicită, fasciită streptococică, miozită, șoc septic, diverticulită și abcese. În cadrul studiilor efectuate în regim dublu-orb și în regim deschis la pacienți cu artrită psoriazică, un pacient a raportat o infecție gravă (pneumonie).

În cursul utilizării etanercept au fost raportate infecții grave și letale; agenți patogeni raportați au inclus bacterii, micobacterii (inclusiv agentul cauzator al tuberculozei), virusuri și fungi. Unele din aceste infecții au intervenit în primele câteva săptămâni după inițierea tratamentului cu etanercept, la pacienții care prezentau patologii subiacente (de exemplu: diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, antecedente de infecții active sau cronice), în plus față de poliartrita reumatoidă (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu Fubelv ar putea crește rata mortalității la pacienții cu stare de sepsis instalată.

Infecțiile oportuniste au fost raportate în asociere etanercept, incluzând infecții invazive fungice, parazitare (incluzând protozoarice), virale (incluzând herpes zoster), bacteriene (incluzând *Listeria* și *Legionella*) și infecții micobacteriene atipice. Într-un set comun de date provenite din studiile clinice, frecvența generală a infecțiilor oportuniste a fost de 0,09% pentru 15402 subiecți cărora li s-a administrat etanercept. Rata de expunere ajustată a fost de 0,06 evenimente pentru 100 pacienți-ani. În experiența după punerea medicamentului pe piață, aproximativ jumătate dintre toate raportările de caz privind infecțiile oportuniste la nivel mondial au fost infecții fungice invazive. Cel mai frecvent raportate infecții fungice invazive au inclus *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* și *Histoplasma*. Infecțiile fungice invazive au reprezentat mai mult de jumătate din cazurile letale la pacienții care au prezentat infecții oportuniste. Majoritatea raportărilor cu evoluție letală au fost la pacienți cu pneumonie cu *Pneumocystis*, infecții fungice sistemice nespecificate și aspergiloză (vezi pct. 4.4).

Autoanticorpi

La pacienții adulți au fost efectuate teste ale mostrelor de ser în scopul detectării autoanticorpilor, în momente diferite. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă evaluați pentru prezența anticorpilor antinucleari (AAN), procentul de pacienți care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru AAN ($\geq 1:40$) a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu etanercept (11%) decât în rândul pacienților tratați cu placebo (5%). Procentul pacienților care au dezvoltat o reacție pozitivă nou-apărută pentru anticorpii anti-ADN dublu catenar a fost, de asemenea, mai mare, atât la dozarea radioimunologică (15% dintre pacienții tratați cu etanercept față de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo), cât și la testul cu *Crithidia luciliae* (3% dintre pacienții tratați cu etanercept față de niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo). Proporția pacienților tratați cu etanercept care au dezvoltat anticorpi anti-cardiolipină a fost la fel de mare ca și în cazul pacienților tratați cu placebo. Impactul pe termen lung al tratamentului cu etanercept asupra evoluției bolilor autoimune nu este cunoscut.

Au fost raportate cazuri rare de pacienți, incluzând pacienți cu factor reumatoid pozitiv, care au dezvoltat alți autoanticorpi în asociație cu un sindrom lupoid sau cu erupții compatibile, din punct de vedere al aspectului clinic și rezultatelor biopsiei, cu lupusul cutanat subacut sau cu lupusul discoid.

Pancitopenia și anemia aplastică

Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de pancitopenie și anemie aplastică, dintre care unele au avut sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

Bolile pulmonare interstițiale

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,06% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) bolii pulmonare interstițiale a fost de 0,47% (mai puțin frecvent). Au existat raportări ulterioare punerii pe piață de cazuri de boli pulmonare interstițiale (inclusiv pneumonită și fibroză pulmonară), dintre care unele au avut sfârșit letal.

Tratamentul asociat cu anakinra

În cadrul studiilor în care pacienților adulți li s-a administrat tratament concomitent cu etanercept și anakinra, s-a observat o rată de apariție a infecțiilor grave mai mare decât în cazul pacienților cărora li s-a administrat numai etanercept, iar 2% dintre pacienți (3/139) au dezvoltat neutropenie (numărul absolut al neutrofilelor $<1000/\text{mm}^3$). Aflat în condiții de neutropenie, un pacient a dezvoltat celulită, care s-a rezolvat prin spitalizare (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat ca medicație concomitentă a fost de 0,54% (mai puțin frecvent). În fazele dublu orb ale studiilor clinice controlate care permiteau tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) reacțiilor adverse constând în valori crescute ale enzimelor hepatice a fost de 4,18% (frecvent).

Hepatita autoimună

În cadrul studiilor clinice controlate efectuate cu etanercept pentru toate indicațiile, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune la pacienți cărora li s-a administrat etanercept fără metotrexat, ca medicație concomitentă, a fost de 0,02% (rară). În studiile clinice controlate care au permis tratamentul concomitent cu etanercept și metotrexat, frecvența (proporția incidenței) hepatitei autoimune a fost de 0,24% (mai puțin frecvent).

Copii și adolescenți

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În general, evenimentele adverse apărute la pacienții copii cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare, din punct de vedere al frecvenței de apariție și tipului de reacție, cu cele observate la pacienții adulți. Diferențele față de pacienții adulți, împreună cu alte aspecte particulare, sunt discutate în paragrafele de mai jos.

Tipurile de infecții observate în cadrul studiilor clinice la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, au fost, în general, ușoare până la moderate și concordante cu cele observate în mod obișnuit la populația de pacienți copii din ambulator. Evenimentele adverse grave raportate au inclus varicela însoțită de semne și simptome de meningită aseptică, care s-a remis fără sechele (vezi și pct. 4.4), apendicită, gastroenterită, depresie/tulburări de personalitate, ulcer cutanat, esofagită/gastrită, șoc septic cu streptococ de grup A, diabet zaharat de tip I precum și infecții ale țesuturilor moi și infecții ale plăgilor post-operatorii.

În cadrul unui studiu la copii cu artrită juvenilă idiopatică, cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, 43 din cei 69 (62%) de copii au suferit o infecție pe durata tratamentului cu etanercept, în 3 luni de studiu (prima parte, în regim deschis), iar frecvența și gravitatea infecțiilor a fost similară la cei 58 de pacienți care au încheiat cele 12 luni de extensie a studiului, cu tratament în regim deschis. Tipurile și proporția evenimentelor adverse întâlnite la pacienții cu artrită juvenilă idiopatică au fost similare cu cele observate în cadrul studiilor cu etanercept la pacienți adulți cu poliartrită

reumatoidă, majoritatea fiind ușoare. Au fost raportate câteva reacții adverse, mai frecvent în rândul celor 69 de pacienți cu artrită juvenilă idiopatică cărora li s-a administrat tratament cu etanercept timp de 3 luni, decât în rândul celor 349 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă. Acestea includ cefalee (19% dintre pacienți, 1,7 evenimente per pacient-an), greață (9%, 1,0 evenimente per pacient-an), durere abdominală (19%, 0,74 evenimente per pacient-an) și vărsături (13%, 0,74 evenimente per pacient-an).

În cadrul studiilor clinice privind artrita juvenilă idiopatică s-au raportat patru cazuri de sindrom de activare macrofagică.

Reacții adverse la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

În cadrul unui studiu cu durată de 48 de săptămâni, la 211 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci, reacțiile adverse raportate au fost similare cu cele observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți cu poliartrită reumatoidă nu s-a impus necesitatea limitării dozajului din cauza toxicității. Cel mai înalt nivel de dozare evaluat a fost reprezentat de o încărcare intravenoasă de 32 mg/m² urmată de doze subcutanate de 16 mg/m², administrate de două ori pe săptămână. Un pacient cu poliartrită reumatoidă și-a autoadministrat din greșală o doză subcutanată de 62 mg de etanercept, de două ori pe săptămână timp de 3 săptămâni, fără să înregistreze reacții adverse. Nu există antidot cunoscut pentru etanercept.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), codul ATC: L04AB01

Fubelv este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Factorul de necroză tumorală (TNF) reprezintă o citokină dominantă în cadrul procesului inflamator al poliartritei reumatoide. Valorile crescute de TNF se regăsesc, de asemenea, în membrana sinovială și în plăcile psoriazice ale pacienților cu artrită psoriazică, precum și în serul și în țesutul sinovial al pacienților cu spondilită anchilozantă. În cazul psoriazisului în plăci, infiltrarea cu celule inflamatorii incluzând celulele T conduce la o creștere a valorilor TNF în leziunile psoriazice, comparativ cu valorile existente în pielea neafectată. Etanerceptul este un inhibitor competitiv al legării TNF pe receptorii săi de pe suprafața celulelor, inhibând în acest fel activitatea biologică a TNF. TNF și limfotoxina sunt citokine pro-inflamatorii care se leagă pe două tipuri distincte de receptori de pe suprafața celulară: receptorul factorului de necroză tumorală de 55 kilodaltoni (p55) și cel de 75 kilodaltoni (p75) (TNFR). Ambele tipuri de receptori există în mod natural, atât în forma legată de membrană, cât și în forma solubilă. Se

consideră că tipul solubil de TNFR reglează activitatea biologică a TNF.

TNF și limfotoxina se găsesc în principal sub formă de homotrimeri, activitatea lor biologică fiind dependentă de legarea încrucișată cu TNFR de pe suprafața celulară. Receptorii dimerici solubili precum etanerceptul posedă o afinitate pentru TNF mai mare decât a receptorilor monomerici și reprezintă inhibitori competitivi ai legării TNF pe receptorii săi celulari cu un grad de potență semnificativ mai mare. În plus, utilizarea unui fragment Fc imunoglobulinic ca element de fuziune în construcția unui receptor dimeric este de natură să confere un timp de înjumătățire serică mai lung.

Mecanism de acțiune

O mare parte din patologia articulară care intervine în poliartrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, precum și din patologia cutanată care intervine în psoriazisul în plăci, este mediată de molecule pro- inflamatorii, ce fac parte dintr-o rețea cinetică controlată de TNF. Se consideră că mecanismul de acțiune al etanerceptului constă în inhibarea competitivă a legării TNF la TNFR de pe suprafața celulelor, inhibând astfel răspunsurile celulare mediate de TNF și conducând la inactivitatea biologică a TNF. Etanerceptul poate, de asemenea, modula răspunsurile biologice controlate de alte molecule aflate mai jos în cascada funcțională (de exemplu citokine, molecule de adeziune sau proteinaze), a căror acțiune este indusă sau reglată de TNF.

Eficacitate și siguranță clinică

Această secțiune prezintă date obținute în cadrul a patru studii randomizate și controlate, efectuate la pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă, un studiu la pacienți adulți cu artrită psoriazică, un studiu la pacienți adulți cu spondilită anchilozantă, două studii la pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice, patru studii la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, trei studii asupra artritei juvenile idiopatice și un studiu la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci.

Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 234 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă la care s-a înregistrat un eșec terapeutic cu cel puțin unul dar nu mai mult de patru medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Au fost administrate doze s.c. de 10 mg sau 25 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână timp de 6 luni consecutive. Rezultatele acestui studiu controlat au fost exprimate în procente de ameliorare a poliartritei reumatoide, utilizând criteriile de răspuns ale American College of Rheumatology (ACR). Răspunsurile ACR 20 și 50 au fost mai mari în cazul pacienților tratați cu etanercept, la 3 și la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (ACR 20: etanercept 62% și 59%, placebo 23% și 11% la 3 și, respectiv, 6 luni; ACR 50: etanercept 41% și 40%, placebo 8% și 5% la 3 și, respectiv 6 luni; $p < 0,01$ etanercept față de placebo în toate momentele de referință, atât pentru răspunsul ACR 20, cât și pentru răspunsul ACR 50).

Aproximativ 15% dintre pacienții cărora li s-a administrat etanercept au obținut un răspuns ACR 70 la 3 și 6 luni, față de mai puțin de 5% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților cărora li s-a administrat etanercept, răspunsurile clinice au apărut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, ele fiind obținute aproape întotdeauna în decurs de 3 luni. A fost observat un răspuns la doză; rezultatele cu 10 mg au fost intermediare între placebo și 25 mg. Etanercept a obținut rezultate semnificativ mai bune decât placebo la toate componentele criteriilor ACR, precum și la alte măsurători ale activității poliartritei reumatoide care nu sunt incluse în criteriile de răspuns ACR, precum redoarea

matinală. La fiecare 3 luni, pe durata studiului, a fost completat un chestionar de evaluare a sănătății HAQ (Health Assessment Questionnaire), care a inclus aspecte privind invaliditatea, vitalitatea, sănătatea mentală, starea generală de sănătate și subdomeniile stării de sănătate asociate cu poliartrita. Toate subdomeniile HAQ au înregistrat rezultate îmbunătățite la pacienții tratați cu etanercept, în comparație cu pacienții din grupul de control, la 3 și 6 luni.

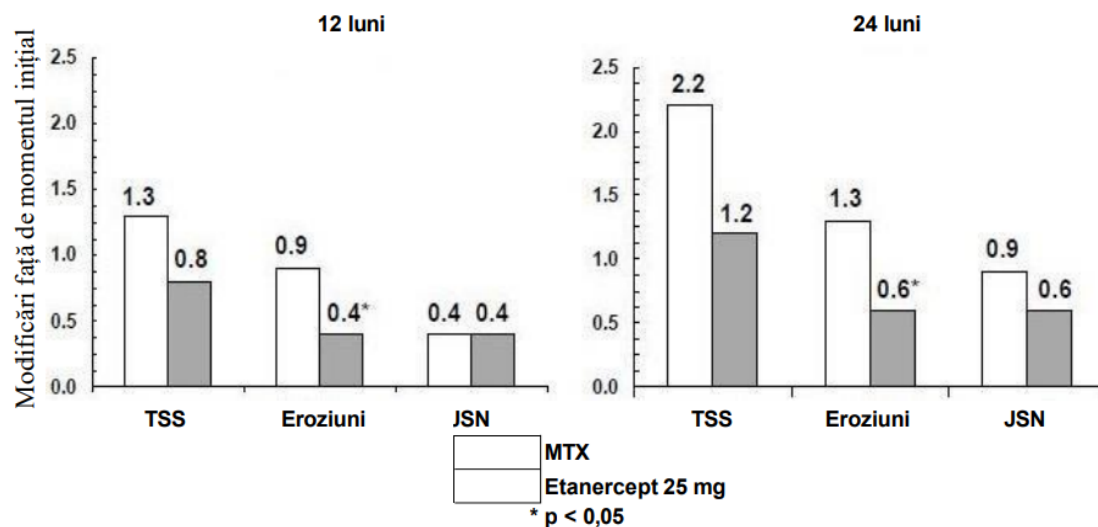
După întreruperea tratamentului cu etanercept, simptomele poliartritei au revenit, în general, în decurs de o lună. Conform rezultatelor studiilor deschise, reintroducerea tratamentului cu etanercept după o întrerupere de cel mult 24 de luni a condus la obținerea unor răspunsuri de aceeași amploare ca cele înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere. În cadrul extensiilor de studii clinice, efectuate în regim deschis, au fost observate răspunsuri stabile și durabile timp de până la 10 ani la pacienții cărora li s-a administrat etanercept fără întrerupere.

Compararea eficacității etanerceptului cu cea a metotrexatului a reprezentat obiectivul final principal al unui al treilea studiu randomizat, controlat față de medicație activă, cu evaluări radiografice în regim orb, la 632 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă (durată <3 ani), care nu au primit anterior tratament cu metotrexat. Au fost administrate doze subcutanate (s.c.) de 10 mg sau 25 mg de etanercept de două ori pe săptămână, timp de cel mult 24 de luni. Dozele de metotrexat au fost crescute de la 7,5 mg pe săptămână până la un maximum de 20 mg pe săptămână în primele 8 săptămâni ale studiului, apoi au fost menținute timp de cel mult 24 de luni. În cazul dozei de 25 mg de etanercept, îmbunătățirile clinice, inclusiv începutul acțiunii în decurs de 2 săptămâni, au fost similare cu cele constatate în studiile clinice anterioare, ele fiind menținute pe întreaga durată până la 24 de luni. La momentul inițial pacienții prezentau un grad moderat de invaliditate, tradus prin scoruri ale HAQ de 1,4 până la 1,5. Tratamentul cu doza de 25 mg de etanercept a condus la îmbunătățiri substanțiale la 12 luni, când aproximativ 44% dintre pacienți au obținut un scor HAQ normal (mai mic de 0,5). Acest beneficiu s-a menținut în cel de-al doilea an de studiu.

În acest studiu, distrucția structurală articulară a fost evaluată prin metode radiografice și exprimată sub forma modificărilor scorului total Sharp (TSS) și componentelor sale, scorului de eroziune și scorului de îngustare a spațiului articular (JSN). Interpretarea radiografiilor mâinilor/zonelor carpiene și picioarelor a fost făcută la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Doza de 10 mg de etanercept a avut un efect mai scăzut, în mod consistent, asupra distrucției structurale decât cea de 25 mg. Doza de 25 mg de etanercept a fost semnificativ superioară metotrexatului din punctul de vedere al scorurilor de eroziune, atât la 12, cât și la 24 de luni. Diferențele apărute în TSS și JSN între metotrexat și doza de 25 mg etanercept nu au fost semnificative din punct de vedere statistic.

Rezultatele sunt prezentate în figura de mai jos.

Progresia radiografică: comparație etanercept vs. metotrexat la pacienții cu PR cu vechime < 3 ani



Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de medicație activă, au fost comparate eficacitatea clinică, siguranța de utilizare și evoluția PR înregistrată prin mijloace radiologice la pacienții tratați numai cu etanercept (25 mg de două ori pe săptămână), numai cu metotrexat (7,5 până la 20 mg pe săptămână, valoarea mediană a dozei fiind de 20 mg) și cu o asocieră de tratamente cu etanercept și metotrexat instituite în mod concomitent, la 682 de pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă cu vechime de 6 luni până la 20 de ani (valoarea mediană de 5 ani), care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la cel puțin un medicament antireumatic modificator al evoluției bolii (MARMB), altul decât metotrexatul.

Pacienții din grupul tratat cu etanercept în asocieră cu metotrexat au prezentat răspunsuri ACR 20, ACR 50, ACR 0 și îmbunătățiri ale scorurilor SAB și HAQ semnificativ mai mari, atât la 24 de săptămâni cât și la 52 de săptămâni, față de pacienții din ambele grupuri de monoterapie (rezultatele sunt prezentate în tabelul de mai jos).

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

Rezultate privind eficacitatea clinică după 12 luni: comparație etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asocieră cu metotrexat la pacienții cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani

Obiectiv final		Metotrexat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept +Metotrexat (n = 231)
Răspunsuri 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
SAB	Scor inițial ^b	5,5	5,7	5,5
	Scor în săptămâna 52 ^b	3,0	3,0	2,3 †,φ
	Remisie ^c	14%	18%	37% †,φ
HAQ	Moment inițial	1,7	1,7	1,8
	Săptămâna 52	1,1	1,0	0,8 †,φ

^a: Pacienții care nu au încheiat o perioadă de 12 luni de participare la studiu au fost considerați ca non- respondenți.

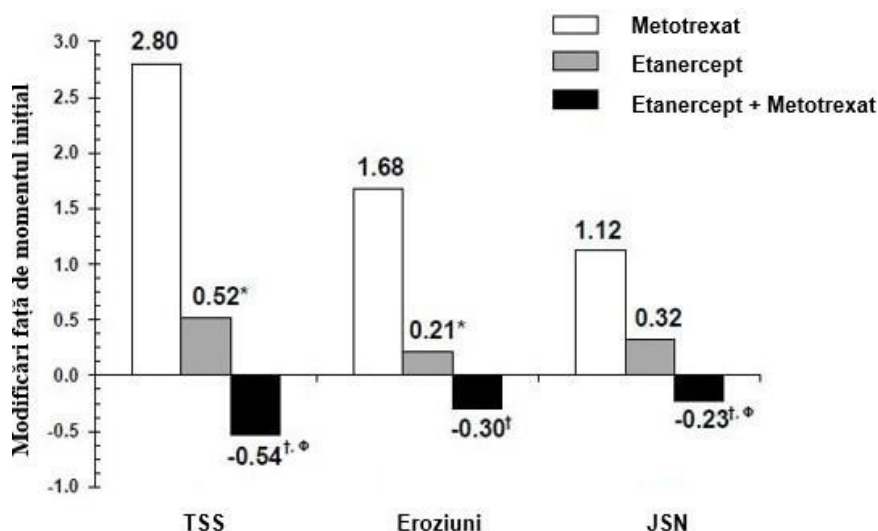
^b: Valori medii ale SAB (Scorul de activitate a bolii).

^c: Remisia este definită ca SAB

Comparare a valorilor p, luate două câte două: † = $p < 0,05$ la comparație etanercept + metotrexat vs. metotrexat și $\Phi = p < 0,05$ pentru comparație etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Progresia radiografică la 12 luni a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu etanercept decât în grupul tratat cu metotrexat, în timp ce asocierea terapeutică a celor două a fost semnificativ superioară fiecăreia dintre cele două monoterapii în ceea ce privește încetinirea progresiei radiografice (vezi figura de mai jos).

Progresia radiografică: Comparația etanercept vs. metotrexat vs. etanercept în asociere cu metotrexat la pacienți cu PR cu vechime între 6 luni și 20 de ani (rezultatele la 12 luni)



Compararea valorilor p, luate două câte două: * = $p < 0,05$ la comparație etanercept vs. metotrexat, † = $p < 0,05$ pentru comparație etanercept + metotrexat vs. metotrexat și $\Phi = p < 0,05$ pentru comparație etanercept + metotrexat vs. etanercept.

Avantaje semnificative furnizate de terapia asociată cu etanercept și metotrexat, față de monoterapia cu etanercept sau cu metotrexat, au fost observate, de asemenea, după 24 de luni. În mod similar, avantaje semnificative furnizate de monoterapia cu etanercept față de monoterapia cu metotrexat au fost observate, de asemenea, după 24 de luni.

În cadrul unei analize în care toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au fost considerați ca înregistrând o agravare a bolii, procentul de pacienți la care nu s-a constatat o agravare a bolii (modificarea TSS $\leq 0,5$) la 24 de luni a fost mai mare în grupul tratat cu etanercept în asociere cu metotrexat decât în grupurile tratate cu etanercept sau cu metotrexat în monoterapie (62%, 50%, respectiv 36%; $p < 0,05$). Diferența dintre grupul tratat cu etanercept în monoterapie și grupul tratat cu metotrexat în monoterapie a fost, de asemenea, semnificativă ($p < 0,05$). În rândul pacienților care au încheiat perioada completă, de 24 de luni de tratament, în cadrul studiului, proporția celor care nu au înregistrat o agravare a fost de 78%, 70%, respectiv de 61%.

Siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg), administrată o dată pe săptămână, au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 420 de pacienți cu PR activă. În acest studiu, 53 de pacienți au primit placebo, 214 pacienți au primit etanercept în doză de 50 mg o dată pe săptămână și 153 de pacienți au primit etanercept în doză de 25 mg de două ori pe săptămână. Profilurile de siguranță și eficacitate ale

cele două regimuri de tratament cu etanercept au fost comparabile, în săptămâna 8, din punct de vedere al efectelor și cel al semnelor și simptomelor PR; datele obținute în săptămâna 16 nu au indicat o situație de comparabilitate (non-inferioritate) între cele două regimuri terapeutice.

Pacienți adulți cu artrită psoriazică

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 205 pacienți cu artrită psoriazică. Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 70 de ani și sufereau de artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații sensibile), în cel puțin una din următoarele forme: (1) interesare distală interfalangiană (DIF); (2) artrită poliarticulară (absența nodulilor reumatoizi și prezența psoriazisului); (3) artrită mutilantă; (4) artrită psoriazică asimetrică; sau (5) anchiloză spondiliformă. Pacienții prezentau, de asemenea, psoriazis în plăci, cu o leziune-țintă minimă de ≥ 2 cm în diametru. Pacienții au fost tratați anterior cu AINS (86%), MARMB (80%), și corticosteroizi (24%). Pacienții aflați pe tratament cu metotrexat (administrat în mod stabil timp de ≥ 2 luni) și-au putut continua tratamentul cu o doză stabilă de ≤ 25 mg pe săptămână de metotrexat. Au fost administrate doze de 25 mg de etanercept (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni. La sfârșitul studiului dublu-orb, pacienții au putut intra într-un studiu deschis, de extensie pe termen lung, pentru o durată totală de până la 2 ani.

Răspunsurile clinice au fost exprimate sub formă de procente din pacienții care au obținut răspunsurile ACR 20, 50, și 70, precum și procente de îmbunătățire în ceea ce privește criteriile de răspuns în artrita psoriazică (CRAP). Rezultatele sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos.

Răspunsurile pacienților cu artrită psoriazică într-un studiu controlat cu placebo

Răspuns la artrită psoriazică		Procentaj de pacienți	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Luna 3	15	59 ^b
	Luna 6	13	50 ^b
ACR 50	Luna 3	4	38 ^b
	Luna 6	4	37 ^b
ACR 70	Luna 3	0	11 ^b
	Luna 6	1	9 ^c
CRAP	Luna 3	31	72 ^b
	Luna 6	23	70 ^b

^a 25 mg Etanercept s.c. de două ori pe săptămână

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

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

În rândul pacienților cu artrită psoriazică aflați pe tratament cu etanercept răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (4 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Etanerceptul s-a dovedit superior față de placebo, în mod semnificativ, la toate criteriile de măsurare a activității bolii ($p < 0,001$), iar răspunsurile obținute cu sau fără tratament concomitent cu metotrexat au fost similare. Calitatea vieții la pacienții cu artrită psoriazică a fost evaluată la fiecare moment de referință, utilizând indicele de invaliditate al HAQ. Indicele de invaliditate a fost semnificativ îmbunătățit, în toate momentele de referință, la pacienții tratați cu etanercept în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul privind artrita psoriazică. S-au efectuat radiografii ale mâinilor și zonelor carpiene la momentul inițial și după 6, 12 și 24 de luni. Scorul

total Sharp (TSS) după 12 luni este prezentat în tabelul de mai jos. Într-o analiză în care s-a considerat că toți pacienții care au abandonat studiul, indiferent de motiv, au prezentat progresii, procentul pacienților fără progresie (modificarea TSS $\leq 0,5$) după 12 luni a fost mai mare în grupul la care s-a administrat etanercept comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (73%, respectiv 47%; $p \leq 0,001$). Efectul etanerceptului asupra progresiei radiografice a fost menținut la pacienții care au continuat tratamentul în timpul celui de-al doilea an. S-a observat încetinirea distrugerii articulare periferice la pacienții cu implicare poliarticulară simetrică.

Modificarea medie anuală (ES) de la valoarea inițială în scorul total Sharp

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

SE = eroare standard

a. $p = 0,0001$

Tratamentul cu etanercept a produs o îmbunătățire a funcției fizice în timpul perioadei în regim dublu- orb și acest efect benefic s-a menținut în timpul expunerii pe termen lung, de până la 2 ani.

Există dovezi insuficiente privind eficacitatea etanerceptului la pacienții cu artropatii de tipul spondilitei anchilozante și artritei psoriazice mutilante, datorită numărului mic de pacienți studiați.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită psoriazică la regimul terapeutic cu doze de 50 mg, o dată pe săptămână. Dovezile privind eficacitatea regimului terapeutic cu o singură doză pe săptămână la această populație de pacienți se bazează pe datele furnizate de studiile la pacienții cu spondilită anchilozantă.

Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă

Eficacitatea etanerceptului în tratarea spondilitei anchilozante a fost evaluată în cadrul a 3 studii randomizate în regim dublu-orb, care au comparat doza de 25 mg de etanercept, administrată de două ori săptămână, cu placebo. Numărul total de pacienți înrolați a fost de 401, dintre care 203 au fost tratați cu etanercept. Cel mai mare dintre aceste studii clinice ($n = 277$) a înrolat pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, care aveau spondilită anchilozantă activă, definită pe scala vizuală analogică (SVA) prin scoruri ≥ 30 pentru media duratei și intensității redorii matinale, plus scoruri SVA ≥ 30 pentru cel puțin 2 din următorii 3 parametri: evaluarea globală a pacientului; media valorilor SVA pentru durerea nocturnă de spate și durerea totală de spate; media a 10 puncte ale indicelui funcțional Bath pentru spondilită anchilozantă (BASFI). Pacienții care primeau tratament cu MARMB, AINS sau corticosteroizi și-au putut continua aceste tratamente, în doze stabile. Pacienții cu anchiloză completă a coloanei vertebrale nu au fost incluși în studiu. Au fost administrate doze de 25 mg de etanercept (pe baza studiilor de stabilire a dozelor la pacienții cu poliartrită reumatoidă) sau placebo, subcutanat, de două ori pe săptămână timp de 6 luni, la 138 de pacienți.

Măsura principală a eficacității (ASAS 20) a fost o îmbunătățire de $\geq 20\%$ la cel puțin 3 din cele 4 domenii de evaluare în spondilită anchilozantă (ASAS) (evaluarea globală a pacientului, durerea de spate, BASFI și inflamația), împreună cu absența deteriorării pe domeniul rămas. Răspunsurile ASAS 50 și 70 au utilizat aceleași criterii, cu o îmbunătățire de 50%, respectiv 70%.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative ale ASAS 20, ASAS 50 și ASAS 70, începând de la 2 săptămâni după inițierea tratamentului.

Răspunsurile pacienților cu spondilită anchilozantă într-un studiu controlat cu placebo

Răspuns spondilita anchilozantă	Procentaj de pacienți	
	Placebo n = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 săptămâni	22	46 ^a
3 luni	27	60 ^a
6 luni	23	58 ^a
ASAS 50		
2 săptămâni	7	24 ^a
3 luni	13	45 ^a
6 luni	10	42 ^a
ASAS 70		
2 săptămâni	2	12 ^b
3 luni	7	29 ^b
6 luni	5	28 ^b

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

^b: p < 0,002, etanercept vs. placebo

În rândul pacienților cu spondilită anchilozantă aflați pe tratament cu etanercept, răspunsurile clinice au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 6 luni de tratament. Răspunsurile au fost similare în cazul pacienților care au primit și al celor care nu au primit, în momentul inițial, tratamente asociate.

Rezultate similare au fost obținute în urma a 2 studii clinice mai mici, asupra spondilitei anchilozante.

Într-un al patrulea studiu a fost evaluată siguranța și eficacitatea dozei de 50 mg de etanercept (două injecții s.c. de câte 25 mg) administrată o dată pe săptămână, în comparație cu doza de 25 mg de etanercept administrată de două ori pe săptămână în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 356 de pacienți cu spondilită anchilozantă. Profilurile de siguranță și eficacitate ale regimurilor de tratament cu 50 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână au fost similare.

Pacienți adulți cu spondilartrită axială fără semne radiologice

Studiul 1

Eficacitatea etanerceptului în tratarea pacienților cu spondilartrită axială fără semne radiologice (nr- AxSpa) a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, timp de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul a evaluat 215 pacienți adulți (populație în intenție de tratament modificată) cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca pacienții care îndeplinesc criteriile de clasificare ASAS de spondilartrită axială, dar nu și criteriile modificate New York pentru SA. De asemenea, a fost necesar ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau o intoleranță la două sau mai multe AINS. În perioada de regim dublu-orb a studiului, pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. Măsura principală a eficacității (ASAS 40) a fost o îmbunătățire cu 40% a cel puțin trei din cele patru domenii de evaluare ASAS, împreună cu absența deteriorării pentru domeniul rămas. Perioada de regim dublu-orb a fost urmată de o perioadă de studiu deschis, în decursul căreia tuturor pacienților li s-a administrat săptămânal etanercept 50 mg săptămânal timp de încă 92 de săptămâni. Au fost realizate evaluări RMN ale articulației sacroiliace și ale coloanei vertebrale pentru a evalua inflamația în momentul inițial și în săptămânile 12 și 104.

În comparație cu placebo, tratamentul cu etanercept a condus la îmbunătățiri semnificative statistic ale ASAS 40, ASAS 20 și ASAS 5/6. O îmbunătățire semnificativă a fost observată, de asemenea, în cazul remisiei parțiale ASAS și BASDAI 50. Rezultatele din săptămâna 12 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Eficacitatea răspunsului în cadrul studiului nr-AxSpa controlat cu placebo: Procentaj de pacienți care au atins obiectivele finale

Răspunsuri clinice dublu-oarbe în săptămâna 12	Placebo N = 106 – 109*	Etanercept N = 103 – 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
Remisie parțială ASAS	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

* Unii pacienți nu au oferit informații complete pentru fiecare obiectiv final

** ASAS=Evaluări recomandate de Societatea Internațională de Spondylartrită

*** Indicele Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^a: p < 0,001, ^b: <0,01 și ^c: <0,05, respectiv, între etanercept și placebo

În săptămâna 12, s-a constatat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) pentru articulația sacroiliacă (ASI), măsurat prin RMN la pacienții cărora li s-a administrat etanercept. Modificarea medie ajustată față de momentul inițial a fost 3,8 în cazul pacienților tratați cu etanercept (n = 95) versus 0,8 în cazul pacienților tratați cu placebo (n = 105) (p < 0,001). În săptămâna 104, modificarea medie ajustată față de momentul inițial în scorul SPARCC măsurat prin RMN pentru toți subiecții tratați cu etanercept a fost 4,64 pentru ASI (n = 153) și 1,40 pentru coloana vertebrală (n = 154).

Etanerceptul a demonstrat o îmbunătățire mai mare, semnificativă statistic, de la momentul inițial până în săptămâna 12, în comparație cu placebo, la majoritatea evaluărilor legate de calitatea vieții în ceea ce privește starea de sănătate și funcția fizică, inclusiv în scorurile BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Indicele funcțional în spondilita anchilozantă Bath), EuroQol 5D Overall Health State Score (Scorul global al stării de sănătate EuroQol 5D) și SF-36 Physical Component Score (Scorul componentei fizice SF-36).

Răspunsurile clinice la pacienții din studiul nr-AxSpa cărora li s-a administrat etanercept au fost evidente în momentul primei vizite (la 2 săptămâni) și s-au menținut pe parcursul celor 2 ani de tratament. Îmbunătățirile în ceea ce privește calitatea vieții asociată stării de sănătate, respectiv funcția fizică s-au menținut, de asemenea, pe parcursul celor 2 ani de tratament. Datele obținute pe parcursul celor 2 ani nu au furnizat rezultate noi privind siguranța. În săptămâna 104, 8 subiecți au progresat până la un scor de grad 2 bilateral la radiografia coloanei vertebrale conform gradului radiologic modificat New York, indicativ pentru spondilartropatia axială.

Studiul 2

Acest studiu multicentric, în regim deschis, de fază 4, cu 3 perioade de studiu, a evaluat oprirea și reluarea tratamentului cu etanercept la pacienți cu nr-AxSpa activă, care au obținut un răspuns adecvat (boală inactivă, definită ca Scorul de activitate a bolii spondilită anchilozantă (ASDAS), incluzând proteina C reactivă (CRP), mai mic de 1,3) după 24 de săptămâni de tratament.

209 pacienți adulți cu nr-AxSpa activă (cu vârsta între 18 și 49 de ani), definiți ca acei pacienți care au îndeplinit criteriile de clasificare ale Societății Internaționale de Evaluare a

Spondiloartritei (ASAS) pentru spondiloartrita axială (dar nu îndeplinesc criteriile New York modificate pentru SA), având rezultate pozitive la RMN (inflamație activă evidențiată prin RMN, înalt sugestivă pentru sacroiliita asociată cu SpA) și/sau hsCRP pozitivă (definită ca proteina C reactivă de mare sensibilitate [hsCRP] >3 mg/l) și simptome active definite prin ASDAS CRP mai mare sau egal cu 2,1 la vizita de screening, au primit în regim deschis etanercept 50 mg săptămânal, plus terapie de fond stabilă cu AINS, în doza antiinflamatorie optimă tolerată, timp de 24 de săptămâni în Perioada 1. A fost necesar, de asemenea, ca pacienții să prezinte un răspuns inadecvat sau intoleranță la două sau mai multe AINS. În săptămâna 24, 119 pacienți (57 %) au atins statusul de boală inactivă și au intrat în Perioada 2, de 40 de săptămâni a fazei de oprire a tratamentului în care subiecții au întrerupt tratamentul cu etanercept, dar au menținut terapia de fond cu AINS. Măsura primară pentru eficiență a fost apariția unui puseu evolutiv de boală (definit ca ASDAS, incluzând viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), mai mare sau egal cu 2,1) în interval de 40 de săptămâni după oprirea tratamentului cu etanercept. Pacienții care au avut puseu evolutiv de boală au reluat tratamentul cu etanercept 50 mg săptămânal, timp de 12 săptămâni (Perioada 3).

În Perioada 2, proporția de pacienți care au prezentat ≥ 1 puseu evolutiv de boală a crescut de la 22 % (25/112) în săptămâna 4 la 67 % (77/115) în săptămâna 40. În total, 75 % (86/115) dintre pacienți au prezentat un puseu evolutiv de boală, în orice moment de timp, în intervalul celor 40 de săptămâni care au urmat opririi tratamentului cu etanercept.

Obiectivul secundar prioritar al Studiului 2 a fost să estimeze timpul până la un nou puseu evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu etanercept și în plus, să compare timpul până la un nou puseu evolutiv la pacienții din Studiul 1 care au îndeplinit criteriile de includere în Studiul 2, faza de oprire a tratamentului și au continuat tratamentul cu etanercept.

Timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea tratamentului cu etanercept a fost de 16 săptămâni (Î 95 %: 13-24 săptămâni). Mai puțin de 25 % dintre pacienții din Studiul 1, la care nu s-a oprit tratamentul, au prezentat un puseu evolutiv de boală pe parcursul celor 40 de săptămâni echivalente ca în Perioada 2 a Studiului 2. Timpul până la puseul evolutiv de boală a fost în mod semnificativ statistic mai scurt la subiecții care au întrerupt tratamentul cu etanercept (Studiul 2) comparativ cu subiecții care au primit tratament continuu cu etanercept (Studiul 1), $p < 0,0001$.

Din cei 87 de pacienți care au intrat în Perioada 3 și au reluat tratamentul cu etanercept 50 mg săptămânal, timp de 12 săptămâni, 62 % (54/87) au obținut din nou răspuns clinic de boală inactivă, iar 50 % dintre aceștia au atins acest răspuns în interval de 5 săptămâni (Î 95 %: 4-8 săptămâni).

Pacienți adulți cu psoriazis în plăci

Recomandările de utilizare terapeutică ale etanerceptului la pacienți sunt date la pct. 4.1. Acei pacienți din populația-țintă care „au înregistrat un eșec de tratament” sunt definiți printr-un răspuns insuficient (PASI < 50 sau PGA mai puțin decât bine) sau prin agravarea bolii sub tratament, în condițiile în care au primit un tratament în doză adecvată pentru un timp suficient de lung pentru a permite evaluarea răspunsului cu cel puțin unul dintre cele trei tratamente sistemice majore, după disponibilități.

Nu a fost evaluată eficacitatea etanerceptului față de alte tratamente sistemice la pacienții cu psoriazis în stadii moderate până la grave (responsivi la alte tratamente sistemice) în cadrul unor studii care să compare direct etanerceptul cu alte tratamente sistemice. În schimb, a fost evaluată siguranța și eficacitatea etanerceptului în cadrul a patru studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Obiectivul final principal de eficacitate în toate cele patru studii a constat în proporția de pacienți din fiecare grup de tratament care au obținut PASI 75 (adică o

îmbunătățire de cel puțin 75% a Psoriasis Area and Severity Index – aria cutanată afectată de psoriazis și indicele de severitate – față de momentul inițial), după 12 săptămâni.

Primul studiu a fost un studiu de fază 2 la pacienți cu psoriazis în plăci activ dar stabil din punct de vedere clinic, care interesa $\geq 10\%$ din suprafața corporală și care aveau vârste ≥ 18 ani. O sută doisprezece (112) pacienți au fost randomizați pentru a primi o doză de 25 mg de etanercept ($n = 57$) sau placebo ($n = 55$), de două ori pe săptămână timp de 24 de săptămâni.

Cel de-al doilea studiu a evaluat 652 de pacienți cu psoriazis în plăci utilizând aceleași criterii de includere ca și primul studiu, dar cu adăugarea, la selecție, a criteriului unei zone minime interesate de psoriazis și a unui index de severitate (PASI) de 10. Etanerceptul a fost administrat în doze de 25 mg o dată pe săptămână, 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg de două ori pe săptămână, timp de 6 luni consecutive. Pe timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb, pacienților li s-a administrat placebo sau una din cele trei doze de etanercept de mai sus. După 12 săptămâni de tratament, pacienții din grupul tratat cu placebo au început tratamentul, în regim orb, cu etanercept (25 mg de două ori pe săptămână); pacienții din grupurile cu tratament activ și-au continuat tratamentul până în săptămâna 24, la doza care le-a fost atribuită inițial prin randomizare.

Cel de-al treilea studiu a evaluat 583 de pacienți, având aceleași criterii de includere ca și cel de-al doilea studiu. Pacienții incluși în acest studiu au primit o doză de 25 mg sau 50 mg de etanercept sau placebo, de două ori pe săptămână, timp de 12 săptămâni, apoi toți pacienții au primit un tratament în regim deschis cu 25 mg de etanercept, de două ori pe săptămână, pentru încă 24 de săptămâni.

Cel de-al patrulea studiu a evaluat 142 de pacienți, având criterii de includere similare cu studiile al doilea și al treilea. Pacienților incluși în acest studiu li s-a administrat o doză de 50 mg de etanercept sau placebo, o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-a administrat un tratament în regim deschis cu 50 mg de etanercept, o dată pe săptămână, pentru încă 12 săptămâni.

În primul studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 (30%) față de grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). După 24 de săptămâni, 56% dintre pacienții din grupul tratat cu etanercept au obținut PASI 75, față de 5% pacienții din grupul tratat cu placebo. Rezultatele principale obținute în cel de-al doilea, al treilea și al patrulea studiu sunt prezentate mai jos.

Răspunsurile pacienților cu psoriazis în studiile 2, 3 și 4

Răspuns (%)	Studiul 2					Studiul 3			Studiul 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg, de două ori pe săptămână		50 mg, de două ori pe săptămână			25 mg, de două ori pe săptămână	50 mg, de două ori pe săptămână		50 mg, o dată pe săptămână	50 mg, o dată pe săptămână
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
săptămâna 12	săptămâna 12	săptămâna 12	săptămâna 24 ^a	săptămâna 12	săptămâna 24 ^a	săptămâna 12	săptămâna 12	săptămâna 12	săptămâna 12	săptămâna 12	săptămâna 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 limpede sau aproape limpede	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ comparativ cu placebo

^a Nu au fost făcute comparații statistice cu placebo în săptămâna 24 în studiile 2 și 4 deoarece grupul tratat inițial cu placebo a primit etanercept 25 mg, de două ori pe săptămână, sau 50 mg, o dată pe săptămână, din săptămâna 13 până în săptămâna 24.

^b „Dermatologist Static Global Assessment”. Fără leziuni aparente sau aproape fără leziuni aparente, definit printr-un scor de 0 sau 1 pe o scală de la 0 la 5.

În rândul pacienților cu psoriazis în plăci aflați pe tratament cu etanercept, răspunsurile clinice semnificative în comparație cu placebo au fost evidente la momentul primei vizite (2 săptămâni) și s-au menținut pe durata celor 24 de săptămâni de tratament.

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a prevăzut și o perioadă de întrerupere a medicației, în care pacienții care au obținut îmbunătățiri ale PASI de cel puțin 50% în săptămâna 24 au întrerupt administrarea tratamentului. De asemenea, pacienții care nu se mai aflau sub tratament au fost monitorizați pentru apariția episoadelor de rebound ($\text{PASI} \geq 150\%$ față de momentul inițial) și pentru stabilirea intervalului de timp până la recidivă (definită ca pierderea a cel puțin jumătate din îmbunătățirea obținută între momentul inițial și săptămâna 24). În timpul perioadei de întrerupere a medicației, simptomele de psoriazis au revenit treptat, cu o valoare mediană a timpului până la recidiva bolii de 3 luni. Nu au fost înregistrate fenomene de rebound și nici evenimente adverse grave legate de psoriazis. Dovezile adunate tind să indice ca benefică reluarea tratamentului cu etanercept la pacienții care au răspuns inițial la tratament.

În cel de-al treilea studiu, majoritatea pacienților (77%), care au fost inițial atribuiți prin randomizare pentru doza de 50 mg de etanercept de două ori pe săptămână, și la care, în săptămâna 12, s-a operat o micșorare a dozei la 25 mg de două ori pe săptămână, au menținut un răspuns PASI 75 până în săptămâna 36. La pacienții care au primit doza de 25 mg de două ori pe săptămână pe întreaga durată a studiului, răspunsul PASI 75 a continuat să se îmbunătățească între săptămânile 12 și 36.

În cel de-al patrulea studiu, în grupul tratat cu etanercept s-a înregistrat o proporție mai mare de pacienți cu PASI 75 în săptămâna 12 (38%), comparativ cu grupul tratat cu placebo (2%) ($p < 0,0001$). Pentru pacienții cărora li s-au administrat 50 mg o dată pe săptămână pe parcursul

studiului, eficacitatea răspunsurilor a continuat să se îmbunătățească, o proporție de 71% ajungând la PASI 75 în săptămâna 24.

În studiile deschise pe termen lung (până la 34 luni) în care etanerceptul a fost administrat fără întrerupere, răspunsurile clinice au fost constante și siguranța a fost comparabilă cu studiile pe termen scurt.

O analiză a datelor studiilor clinice nu a evidențiat caracteristici ale bolii subiacente care ar putea permite medicilor clinicieni să selecteze cea mai adecvată opțiune de dozaj (intermitent sau continuu).

Prin urmare, alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului.

Anticorpi împotriva etanercept

În serul câtorva subiecți tratați cu etanercept au fost detectați anticorpi la etanercept. Acești anticorpi au fost în general non-neutralizanți, iar prezența lor a fost tranzitorie. Nu pare să existe nicio corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

Siguranța și eficacitatea etanerceptului au fost evaluate în cadrul unui studiu efectuat în două părți, la 69 de copii cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară, care prezentau diverse subtipuri clinice de instalare a artritei juvenile idiopatice (poliartrită, pauciartrită, instalare sistemică). Au fost înrolați pacienți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu artrită juvenilă idiopatică forma poliarticulară în stadiu moderat până la sever, refractari la tratamentul cu metotrexat sau care prezentau intoleranță față de acesta; pacienților le-a fost menținut tratamentul de fond cu un singur medicament antiinflamator nesteroidian în doză stabilă și/sau prednison (<0,2 mg/kg și zi sau 10 mg maximum). În prima parte toți pacienții au primit 0,4 mg/kg (maximum 25 mg per doză) de etanercept pe cale subcutanată, de două ori pe săptămână. În cea de-a doua parte, pacienții care au prezentat un răspuns clinic în ziua 90 au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu etanercept sau a primi placebo timp de patru luni, și au fost evaluați pentru detectarea episoadelor de recurență. Răspunsurile au fost măsurate prin utilizarea ACR Pedi 30, definit ca $\geq 30\%$ îmbunătățire în cel puțin trei din șase și 30% agravare în nu mai mult de unul din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ, acestea incluzând numărul articulațiilor active, limitarea mișcării, evaluările globale efectuate de medic și pacient/părinte, evaluarea funcțională și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Recurențele de boală au fost definite ca 30% agravare în trei din șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și 30% îmbunătățire în cel mult unul din cele șase criterii de bază pentru evaluarea ARJ și minimum două articulații active.

În prima parte a studiului, 51 din 69 (74%) de pacienți au prezentat un răspuns clinic și au fost incluși în partea a doua a studiului. În cea de-a doua parte a studiului, 6 din 25 (24%) de pacienți care au rămas pe tratamentul cu etanercept au înregistrat o recurență a bolii, în comparație cu 20 din 26 (77%) de pacienți cărora li s-a administrat placebo ($p = 0,007$). De la începerea celei de-a doua părți a studiului, valoarea mediană a intervalului de timp până la recurența bolii a fost de 116 zile pentru pacienții cărora li s-a administrat etanercept și de 28 de zile pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. În rândul pacienților care au prezentat un răspuns clinic după 90 de zile și au fost incluși în partea a doua a studiului, unii dintre cei cărora li s-a administrat etanercept au continuat să înregistreze ameliorări din luna a 3-a până în luna a 7-a, în timp ce aceia cărora li s-a administrat placebo nu au înregistrat ameliorări.

Într-un studiu de extensie, deschis, pentru evaluarea siguranței, 58 pacienți copii și adolescenți din studiul de mai sus (de la vârsta de 4 ani la momentul înrolării în studiu) au continuat să utilizeze etanercept pe o perioadă de până la 10 ani. Proporția evenimentelor adverse grave și a infecțiilor grave nu a crescut cu expunerea pe termen lung.

Siguranța pe termen lung a tratamentului cu etanercept în monoterapie (n = 103), etanercept plus metotrexat (n = 294) sau metotrexat în monoterapie (n = 197) a fost evaluată timp de până la 3 ani, într-un registru cu 594 copii cu vârsta între 2 și 18 ani cu artrită juvenilă idiopatică, dintre care 39 aveau vârsta între 2 și 3 ani. În general, infecțiile au fost mai frecvent raportate la pacienții tratați cu etanercept comparativ cu metotrexat în monoterapie (3,8 față de 2%), iar infecțiile asociate cu utilizarea etanercept au fost de natură mai severă.

Într-un alt studiu deschis, cu un singur grup (n = 127), 60 pacienți cu oligoartrită extinsă (OE) (15 pacienți cu vârsta între 2 și 4 ani, 23 pacienți cu vârsta între 5 și 11 ani și 22 pacienți cu vârsta între 12 și 17 ani), 38 pacienți cu artrită asociată entezitei (cu vârsta între 12 și 17 ani) și 29 pacienți cu artrită psoriazică (cu vârsta între 12 și 17 ani) au fost tratați cu etanercept, în doză de 0,8 mg/kg (până la maximum 50 mg pe doză), administrat săptămânal, timp de 12 săptămâni. În fiecare dinsubtipurile AJI, majoritatea pacienților au îndeplinit criteriile ACR Pedi 30 și au demonstrat îmbunătățire clinică în criteriile finale secundare cum sunt numărul articulațiilor dureroase și evaluarea globală efectuată de medic. Profilul de siguranță a fost consistent cu cel observat în alte studii pentru AJI.

Din cei 127 pacienți din studiul principal, 109 au participat la studiul de extensie în regim deschis și au fost monitorizați pentru o perioadă suplimentară de 8 ani pentru un total de până la 10 ani. La sfârșitul studiului de extensie, 84/109 (77%) pacienți au terminat studiul; 27 (25%) luau etanercept în mod activ, 7 (6%) li s-a oprit tratamentul datorită activității scăzute a bolii/bolii inactive; 5 (5%) au reînceput etanercept după o oprire anterioară a tratamentului; și 45 (41%) au oprit etanercept (dar au rămas sub observație); 25/109 (23%) pacienți au întrerupt permanent studiul. Ameliorările stării clinice obținute în studiul principal au fost, în general, menținute pentru toate criteriile finale de eficacitate în timpul întregii perioade de monitorizare. Pacienții în tratament cu etanercept au putut să fie incluși într-o perioadă opțională de oprire a tratamentului - reluare a tratamentului, o singură dată în timpul studiului de extensie, pe baza aprecierii făcute de investigator asupra răspunsului clinic. 30 pacienți au intrat în perioada de oprire. La 17 pacienți a fost raportat un puseu evolutiv de boală (definit ca înrăutățire $\geq 30\%$ la cel puțin 3 din cele 6 componente ale ACR Pedi cu ameliorare $\geq 30\%$ la nu mai mult de 1 dintre cele 6 componente rămase și un minim de 2 articulații active); timpul median până la puseul evolutiv de boală după oprirea etanercept a fost de 190 zile. La 13 pacienți s-a reluat tratamentul și timpul median de la oprire până la reluare a fost estimat la 274 zile. Din cauza numărului mic de înregistrări de date, aceste rezultate trebuie interpretate cu precauție.

Profilul de siguranță a fost concordant cu cel observat în studiul principal.

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu artrită juvenilă idiopatică în scopul evaluării efectelor tratamentului neîntrerupt cu Fubelv la pacienții care nu au prezentat un răspuns la 3 luni de la inițierea tratamentului cu etanercept. Suplimentar, nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectelor reducerii dozei recomandate de etanercept după utilizarea sa pe termen lung la pacienți cu AJI.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Eficacitatea etanerceptului a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la 211 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani, cu psoriazis în plăci în formă moderată sau severă (definită printr-un scor sPGA ≥ 3 , cu o implicare $\geq 10\%$ din SC și cu PASI ≥ 12). Pacienții eligibili primiseră în trecut cure de fototerapie sau de tratament

sistemic ori erau inadecvat controlați prin tratament topic.

Pacienților li s-a administrat etanercept 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) sau placebo o dată pe săptămână timp de 12 săptămâni. În săptămâna 12, numărul pacienților care au înregistrat răspunsuri pozitive din punct de vedere al eficacității (de exemplu, PASI 75) a fost mai mare în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra etanercept decât în cazul celor care au fost randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele la 12 săptămâni la copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

	Etanercept 0,8 mg/kg o dată pe săptămână (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA „fără leziuni aparente” sau „culeziuni aparente minime”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Abreviere: sPGA-static Physician Global Assessment

^a. p < 0,0001 comparativ cu placebo

După perioada de 12 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, tuturor pacienților li s-a administrat etanercept 0,8 mg/kg (cel mult 50 mg) o dată pe săptămână timp de încă 24 de săptămâni.

Răspunsurile observate în timpul perioadei de studiu în regim deschis au fost similare cu cele observate în perioada de studiu în regim dublu-orb.

În cursul unei perioade de oprire randomizată a tratamentului, au suferit o recădere a bolii (pierderea răspunsului PASI 75) un număr semnificativ mai mare dintre pacienții care au fost re-randomizați pentru a li se administra placebo decât dintre cei care au fost re-randomizați pentru a li se administra etanercept. Prin continuarea tratamentului, răspunsurile au fost menținute timp de 48 de săptămâni.

Eficiența și siguranța pe termen lung a administrării etanercept 0,8 mg/kg (până la 50 mg) o dată pe săptămână a fost evaluată într-un studiu de extensie, deschis, la 181 subiecți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci, până la 2 ani după cele 48 de săptămâni ale studiului discutat mai sus. Experiența pe termen lung cu etanercept a fost, în general, comparabilă cu studiul original de 48 de săptămâni și nu a demonstrat niciun rezultat nou privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Valorile serice ale etanerceptului au fost determinate cu ajutorul testelor cu imunosorbenți și enzime (ELISA), care pot detecta produșii de degradare reactivi la ELISA, precum și compusul de origine.

Absorbție

Etanerceptul este absorbit lent de la locul injectării subcutanate, atingând o concentrație maximă după aproximativ 48 de ore după administrarea unei doze unice. Biodisponibilitatea absolută este de 76%. Este de așteptat ca, în condițiile administrării a două doze săptămânale, concentrațiile stabile să fie de aproximativ două ori mai mari decât cele observate în urma dozelor unice. După o injecție subcutanată unică de 25 mg de etanercept, valoarea medie a concentrației serice maxime observate la voluntarii sănătoși a fost de $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$, cu o valoare a ariei de

sub curbă de $235 \pm 96,6 \text{ g} \times \text{hr/ml}$. La starea de echilibru, la pacienții cu PR tratați, profilurile concentrației plasmatice medii au fost $C_{\max}$ de $2,4 \text{ mg/l}$ vs. $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\min}$ de $1,2 \text{ mg/l}$ vs. $1,4 \text{ mg/l}$, și ASC parțială de $297 \text{ mg} \times \text{l}$ vs. $316 \text{ mg} \times \text{l}$ pentru 50 mg de etanercept administrat o dată pe săptămână ($n = 21$) vs. 25 mg de etanercept administrat de două ori pe săptămână ($n = 16$), respectiv. În cadrul unui studiu deschis, cu doză unică, încrucișat, cu administrarea a două tratamente, efectuat la voluntari sănătoși, administrarea unei singure injecții de 50 mg/ml cu etanercept s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea a două injecții simultane de 25 mg/ml .

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu spondilită anchilozantă, valorile ASC ale etanerceptului la starea de echilibru au fost de $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ și $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ pentru 50 mg de etanercept administrat o dată pe săptămână ($n = 154$) și, respectiv, 25 mg administrat de două ori pe săptămână ($n = 148$).

Distribuție

Graficul concentrației în funcție de timp, în cazul etanerceptului, are forma unei curbe biexponențiale. Volumul de distribuție central pentru etanercept este de $7,6 \text{ l}$, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de $10,4 \text{ l}$.

Eliminare

Epurarea etanerceptului din organism este lentă. Timpul de înjumătățire este lung, de aproximativ 70 de ore. Clearance-ul este de aproximativ $0,066 \text{ l/h}$ la pacienții cu poliartrită reumatoidă, o valoare puțin mai mică decât cea de $0,11 \text{ l/h}$ observată la voluntarii sănătoși. În plus, datele farmacocinetice ale etanercept la pacienții cu poliartrită reumatoidă, la cei cu spondilită anchilozantă și la cei cu psoriazis în plăci sunt similare.

Nu există nicio diferență farmacocinetică evidentă între sexe.

Liniaritate

Proportionalitatea cu dozele nu a fost evaluată în mod special, dar nu există o saturare evidentă a clearance-ului în intervalul de doze.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Cu toate că la pacienții și voluntarii la care s-a administrat etanercept marcat radioactiv a fost constatată eliminarea de material radioactiv prin urină, nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență renală acută. Prezența insuficienței renale nu solicită o modificare a dozelor.

Insuficiență hepatică

Nu au fost observate concentrații crescute de etanercept la pacienții cu insuficiență hepatică acută. Prezența insuficienței hepatice nu solicită o modificare a dozelor.

Vârstnici

Rolul jucat de vârsta înaintată a fost studiat în cadrul analizei farmacocinetice populaționale privind concentrațiile serice ale etanerceptului. Estimările de clearance și volum la pacienții cu vârste cuprinse între 65 și 87 de ani au fost similare cu cele din cazul pacienților cu vârste mai mici de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Pacienți copii și adolescenți cu artrită juvenilă idiopatică

În cadrul unui studiu privind tratamentul cu etanercept al artritei juvenile idiopatice forma poliarticulară, 69 de pacienți (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) au primit 0,4 mg etanercept/kg, de două ori pe săptămână timp de trei luni. Profilele concentrației serice au fost similare cu cele observate la pacienții adulți cu poliartrită reumatoidă. Copiii cu vârstele cele mai mici (4 ani) au prezentat o valoare redusă a clearance-ului (valoarea clearance-ului a crescut prin normalizarea în funcție de greutate), față de copiii cu vârste mai mari (12 ani) și de adulți. Simularea dozării sugerează faptul că, în timp ce copiii de vârste mai mari (10-17 ani) vor prezenta concentrații serice apropiate de cele de la adulți, copiii de vârste mai mici vor prezenta concentrații semnificativ mai mici.

Pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci

Pacienților copii și adolescenți cu psoriazis (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani) li s-au administrat 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg pe săptămână) etanercept o dată pe săptămână timp de până la 48 de săptămâni. La starea de echilibru, valorile medii ale concentrațiilor serice au variat între 1,6 și 2,1 mcg/ml în săptămânile 12, 24 și 48. Aceste valori medii ale concentrațiilor la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis au fost similare cu valorile concentrațiilor observate la pacienții cu artrită idiopatică juvenilă (tratată cu 0,4 mg/kg etanercept de două ori pe săptămână, până la doza maximă de 50 mg pe săptămână). Aceste valori medii ale concentrațiilor au fost similare cu cele constatate la pacienții adulți cu psoriazis în plăci, tratați cu 25 mg etanercept de două ori pe săptămână.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicitate cu etanercept nu au fost evidențiate limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă. Conform unui set de studii in vitro și in vivo, etanerceptul este considerat non-genotoxic. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate și evaluări standard ale fertilității și toxicității post-natale cu etanercept, datorită dezvoltării de anticorpi neutralizanți la rozătoare.

Etanerceptul nu a determinat mortalitate sau semne notabile de toxicitate la șoareci sau șobolani în urma unei doze unice subcutanate de 2.000 mg/kg sau a unei doze unice intravenoase de 1.000 mg/kg. Etanerceptul nu a provocat limitări ale dozajului impuse de toxicitate și nici toxicități de organ-țintă la maimuțele cynomolgus, ca urmare a administrării subcutanate, de două ori pe săptămână, timp de 4 sau 26 de săptămâni consecutive, la o doză (15 mg/kg) care a generat obținerea unor concentrații serice determinate prin ASC de 27 de ori mai mare decât cea obținută la om prin administrarea dozei recomandate de 25 mg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Glicină
Zahăr
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute sau stilourile injectoare (pen-urile) în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Fubelv poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider, Fubelv trebuie eliminat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fubelv 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringa este fabricată din sticlă transparentă de tip I, cu ac de calibrul 27 din oțel inoxidabil, capac de ac rigid și dop din cauciuc bromobutilic FluroTec, conținând 0,5 ml de soluție.

Fubelv este disponibil în ambalaje conținând 4 seringi preumplute, ambalaje conținând 12 seringi preumplute, ambalaj multiplu conținând 8 seringi preumplute (2 ambalaje cu 4 seringi preumplute) și ambalaj multiplu conținând 24 seringi preumplute (2 ambalaje cu 12 seringi preumplute).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Seringa este fabricată din sticlă transparentă de tip I, cu ac de calibrul 27 din oțel inoxidabil, capac de ac rigid și dop din cauciuc bromobutilic FluroTec, conținând 1 ml de soluție.

Fubelv este disponibil în ambalaje conținând 4 seringi preumplute și ambalaje conținând 12 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen preumplut)

Stilou injector (pen) preumplut conținând o seringă preumplută de Fubelv. Seringa din interiorul stiloului injector este fabricată din sticlă transparentă de tip I, cu ac de calibrul 27 din oțel inoxidabil, capac de ac rigid și dop din cauciuc bromobutilic FluroTec, conținând 1 ml de soluție.

Fubelv este disponibil în ambalaje conținând 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute și ambalaje conținând 12 pen-uri preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor și alte manipulări

25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Înainte de injectare, seringile preumplute de Fubelv de unică folosință trebuie lăsate să ajungă la

temperatura camerei (aproximativ 30 de minute). Soluția nu trebuie încălzită în niciun alt mod. Se recomandă utilizarea imediată. Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timpul cât seringă preumplută este lăsată să ajungă la temperatura camerei. Soluția trebuie să fie limpede până la opalescentă, incoloră sau de culoare galbenă și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Înainte de injectare, stilourile injectoare (pen) preumplute de Fubelv de unică folosință trebuie lăsate să ajungă la temperatura camerei (aproximativ 30 de minute). Capacul acului nu trebuie îndepărtat în timpul cât stiloul injector (pen) preumplut este lăsat să ajungă la temperatura camerei. Atunci când se privește prin fereastra pentru inspecție, soluția trebuie să fie limpede până la opalescentă, incoloră sau de culoare galbenă și poate să conțină particule mici de proteine, translucide sau de culoare albă.

La pct. 7 al prospectului, „Instrucțiuni de utilizare”, sunt date instrucțiuni detaliate privind administrarea.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

- O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de utilizarea etanercept în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să agreeze cu autoritatea competentă de la nivel național, referitor la formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop reducerea riscului de infecții grave.

Deținătorul autorizației de punere pe piață se va asigura că, în fiecare stat membru în care se comercializează etanercept, toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să prescrie etanercept au acces la/li se oferă următoarele materiale educaționale:

Fișa pacientului

- Tratamentul cu etanercept poate crește riscul de infecție
- Semne sau simptome ale acestei probleme de siguranță și când trebuie solicitată asistența medicală a unui profesionist din domeniul sănătății
- Datele de contact ale medicului prescriptor de etanercept

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGI PREUMPLUTE DE 25 MG – CUTII CU 4 ȘI 12****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fubelv 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, glicină, zahăr, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute

12 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2023/001 4 seringi preumplute

EU/1/26/2023/002 12 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Fubelv 25 mg

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ PENTRU SERINGI PREUMPLUTE DE 25 MG (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU) COMPONENTĂ A UNUI AMBALAJ MULTIPLU – 12 SAU 4 SERINGI PREUMPLUTE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fubelv 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, glicină, zahăr, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

12 seringi preumplute

4 seringi preumplute

Componentă a unui ambalaj multiplu, ne se poate vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2023/008 24 (2 ambalaje cu 12 seringi preumplute)

EU/1/26/2023/003 8 (2 ambalaje cu 4 seringi preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Fubelv 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ PENTRU SERINGI PREUMPLUTE DE 25 MG (CU CHENAR ALBASTRU) AMBALAJ MULTIPLU – 24 (2X12 SERINGI PREUMPLUTE) SAU 8 (2X4 SERINGI PREUMPLUTE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fubelv 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, glicină, zahăr, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 24 (2 ambalaje cu 12 seringi preumplute).

Ambalaj multiplu: 8 (2 ambalaje cu 4 seringi preumplute).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2023/008 24 (2 ambalaje cu 12 seringi preumplute)

EU/1/26/2023/003 8 (2 ambalaje cu 4 seringi preumplute)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Fubelv 25 mg

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 25 MG)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fubelv 25 mg injecție
etanercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGI PREUMPLUTE DE 50 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține etanercept 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, glicină, zahăr, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 seringi preumplute

12 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2023/004 4 seringi preumplute

EU/1/26/2023/005 12 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Fubelv 50 mg

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (SERINGĂ PREUMPLUTĂ DE 50 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fubelv 50 mg injecție
etanercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU STILOURI INJECTOARE (PEN-URI) PREUMPLUTE DE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
etanercept

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conține etanercept 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, glicină, zahăr, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Vezi prospectul pentru detalii privind condiții de păstrare alternative.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2023/006 4 stilouri injectabile (pen) preumplute

EU/1/26/2023/007 12 stilouri injectabile (pen) preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Fubelv 50 mg

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ (STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT DE 50 MG)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Fubelv 50 mg injecție
etanercept
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Fubelv 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea un Card al Pacientului, care conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Fubelv.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Fubelv și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fubelv
3. Cum să utilizați Fubelv
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fubelv
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Fubelv și pentru ce se utilizează

Fubelv conține substanța activă etanercept.

Fubelv este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Acest medicament acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Fubelv poate fi utilizat pentru:

- **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă (afecțiune autoimună pe termen lung care afectează în primul rând articulațiile);
- **artrită psoriazică** (un tip de artrită inflamatorie care poate afecta orice articulație în organism);
- **spondilartrită axială** severă (un tip de artrită inflamatorie cronică care implică articulațiile coloanei vertebrale și/sau sacroiliace), inclusiv **spondilită anchilozantă** (un tip de artrită care afectează coloana vertebrală);

- **psoriazisul** moderat sau sever (zone de piele inflamate, roșii și solzoase).

În fiecare caz este utilizat Fubelv, de obicei când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat suficient de bine sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În **poliartrita reumatoidă**, acest medicament este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexatul, Fubelv poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **artrită psoriazică** cu implicare articulară multiplă, acest medicament poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **articulații simetrice multiple dureroase sau umflate** (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), acest medicament poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Fubelv este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare
 - Artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fubelv

Nu utilizați Fubelv

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți **alergici la etanercept** sau la oricare dintre celelalte **componente ale Fubelv** (enumerate la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeală sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Fubelv și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face **o infecție gravă a sângelui** denumită sepsis. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți **o infecție de orice fel**. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Fubelv, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice cum sunt

senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeli sau erupție trecătoare pe piele, nu mai injectați acest medicament și contactați-vă imediat medicul.

- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu acest medicament.
- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului în vederea depistării infecțiilor, după ce încetați să utilizați Fubelv.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Fubelv, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de începerea tratamentului cu acest medicament. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul Pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Fubelv, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Fubelv poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea acestui medicament.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu acest medicament în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Fubelv.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă utilizarea acestui medicament reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (când mușchiul inimii nu pompează sângele așa cum ar trebui), deoarece acest medicament trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra acest medicament, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care utilizează acest medicament pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit etanercept sau alte medicamente care acționează în același fel ca și etanercept au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Fubelv au dezvoltat

cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.

- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expuși la infecția cu varicelă în timpul tratamentului cu acest medicament. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.
- **Abuz de alcool:** Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoză Wegener:** acest medicament nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți granulomatoză Wegener.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet zaharat sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Medicul dumneavoastră ar putea decide că dumneavoastră sau copilul aveți nevoie de o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp utilizați acest medicament.

Copii și adolescenți

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Fubelv. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării acestui medicament. Spuneți medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Fubelv nu trebuie utilizat la copii și adolescenți care cântăresc mai puțin de 62,5 kg.

Fubelv nu trebuie utilizat la copii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

Fubelv împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nici dumneavoastră și nici copilul **nu trebuie să utilizați** Fubelv cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

Fubelv trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Fubelv în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat etanercept în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-a administrat acest medicament sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase etanercept în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă doriți să alăptați în timpul tratamentului cu Fubelv. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Fubelv în timpul sarcinii și alăptării, înainte de a i se administra orice vaccin copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Fubelv să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Fubelv conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic, „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Fubelv

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Fubelv este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Utilizarea la adulți

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă
Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele.

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Fubelv.

Psoriazis în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Fubelv și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Fubelv nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală.

Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de etanercept.

Fubelv nu trebuie utilizat la copii și adolescenți care cântăresc mai puțin de 62,5 kg.

Sunt disponibile alte forme farmaceutice de etanercept în doze adecvate pentru copii.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de etanercept per kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de două ori pe săptămână sau 0,8 mg etanercept pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani doza uzuală este de 0,8 mg de etanercept pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Fubelv nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Modul și calea de administrare

Administrarea Fubelv se face printr-o injecție sub piele (administrare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de preparare și injectare a medicamentului Fubelv sunt furnizate la pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare”.

Nu amestecați soluția de Fubelv cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua (zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Fubelv.

Dacă utilizați mai mult Fubelv decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Fubelv decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), **spuneți imediat unui medic sau farmacist**. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați Fubelv

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu utilizați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Fubelv

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate

de Fubelv. **Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.**

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la acest medicament, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi;
- Semne de tulburări sanguine cum ar fi sângerarea, învinețirea sau paloarea;
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albastruie a unghiilor sau buzelor;
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutatei corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele;
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale;
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutății corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală;
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar oricare dintre semnele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale etanerceptului includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii);
reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și

tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament, unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent) și durere de cap.

- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
Reacții alergice; febră; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoidale (erupție pe piele de culoare roșie- purpurie, însoțită de mâncărime și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”); deteriorarea celor mai mici filtre din rinichii dumneavoastră, conducând la afectarea funcției rinichilor (glomerulonefrită).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):
Insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi (un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele); activare excesivă a globulelor albe din sânge asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fubelv

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringile preumplute în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Fubelv poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Fubelv trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Fubelv este scos din frigider și data după care Fubelv trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din seringă. Aceasta trebuie să fie limpede până la opalescentă, incoloră sau până la o culoare galbenă și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fubelv

- Substanța activă este etanercept. Fiecare seringă preumplută conține etanercept 25 mg sau 50 mg.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, glicină, zahăr, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Fubelv și conținutul ambalajului

Fubelv este furnizat sub formă de seringă preumplută care conține o soluție injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră sau de culoare galbenă.

Fubelv 25 mg este disponibil în mărimi de ambalaj cu 4, 12 seringi preumplute, în ambalaj multiplu conținând 2 cutii cu 4 seringi preumplute și în ambalaj multiplu conținând 2 cutii cu 12 seringi preumplute.

Fubelv 50 mg este disponibil în ambalaje care conțin 4 sau 12 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Österreich

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

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος
Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Acest prospect a fost ultima oară revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Acest punct este împărțit în următoarele subpuncte:

Introducere

Pasul 1: Pregătirea pentru injectare
Pasul 2: Alegerea locului de injectare
Pasul 3: Injectarea soluției de Fubelv
Pasul 4: Eliminarea consumabilelor

Instrucțiunile de mai jos explică modul de preparare și injectare a Fubelv. Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați Fubelv și de fiecare dată când achiziționați din nou medicamentul pe baza prescripției. Este posibil să existe noi informații.

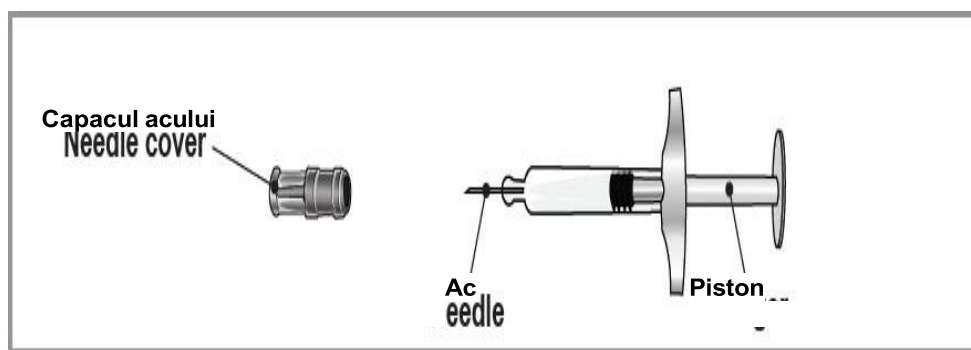
- Nu încercați să vă administrați singur injectia, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a arătat cum se efectuează injectia.

Această soluție nu trebuie amestecată cu niciun alt medicament înainte de utilizare.

Nu sunt incluse în ambalaj:

- Tampon cu alcool
- Compresă de tifon și platură
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

Componentele dispozitivului



Pasul 1: Pregătirea pentru injectare

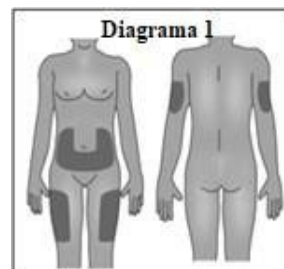
Găsiți o suprafață plană, bine luminată și curată și adunați tot echipamentul de care aveți nevoie.

1. Scoateți din frigider cutia din carton care conține seringile preumplute și puneți-o pe suprafața de lucru plană. Scoateți o seringă preumplută și puneți-o pe suprafața de lucru. Nu agitați seringă preumplută cu Fubelv. Puneți cutia din carton cu orice seringă preumplută rămasă înapoi în frigider.
Vă rugăm să vedeți pct. 5 pentru instrucțiuni privind modul de păstrare a Fubelv. Dacă aveți întrebări în legătură cu modul de păstrare, contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru explicații suplimentare.
2. Inspectați soluția:
 - Priviți medicamentul din corpul seringii.
 - Acest medicament trebuie să fie limpede sau opalescent, incolor sau de culoare galbenă și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.
 - Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus.
3. Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei:
Scoateți o seringă preumplută din cutia din carton păstrată în frigider și lăsați-o la temperatura camerei timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare.
Acest lucru este important pentru ca injectarea medicamentului să fie mai ușor de efectuat și mai confortabilă.
 - Nu scoateți capacul acului până când nu sunteți pregătit să efectuați injectia.
 - Nu utilizați alte surse de încălzire, precum un cuptor cu microunde sau apa fierbinte, pentru a încălzi soluția pentru injectare.

4. Aduceți celelalte materiale de care veți avea nevoie pentru injectare. Acestea includ un tampon cu alcool și un tampon de vată sau un tifon.
5. Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă caldă.

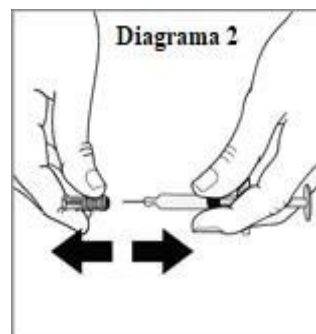
Pasul 2: Alegerea locului de injectare

1. Trei locuri recomandate pentru injectare includ: (1) partea din față a regiunii mijlocii a coapselor; (2) abdomenul; și (3) partea superioară posterioară a brațelor (vezi Diagrama 1). Dacă injectați în abdomen, alegeți un loc care este la cel puțin 5 cm distanță de buric. Dacă vă injectați singur, nu utilizați partea superioară posterioară a brațelor.
2. La fiecare injecție trebuie folosit un loc de injectare diferit. Fiecare nouă injecție trebuie administrată la cel puțin 3 cm de un loc de injectare mai vechi. Nu injectați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Evitați zonele cu cicatrici sau vergeturi. (Poate fi util să notați locul injecțiilor precedente).
3. Dacă aveți psoriazis, nu injectați direct în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase („leziuni psoriazice ale pielii”).



Pasul 3: Injectarea soluției

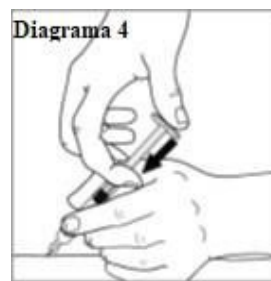
1. Ștergeți pielea de la locul de injectare cu un tampon cu alcool printr-o mișcare circulară. **NU atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.**
2. Luați seringă preumplută de pe suprafața de lucru plană. Scoateți capacul acului trăgându-l ferm de pe seringă (vezi Diagrama 2). **Nu răsuciți sau îndoiți capacul acului în timp ce îl scoateți, deoarece acest lucru poate duce la deteriorarea acului.** Când scoateți capacul acului, este posibil să existe o picătură de lichid la capătul acului; acest lucru este normal. Nu atingeți acul și nu permiteți contactul acestuia cu nicio suprafață. Nu atingeți și nu loviți pistonul. Aceasta ar putea provoca scurgerea lichidului.
3. Când zona de piele dezinfectată s-a uscat, prindeți-o și țineți-o ferm cu o mână. Cu cealaltă mână țineți seringă, ca pe un creion.



4. Cu o mișcare rapidă și scurtă, introduceți complet acul în piele sub un unghi între 45° și 90° (vezi Diagrama 3). Pe măsură ce veți căpăta experiență, veți găsi unghiul cel mai confortabil pentru dumneavoastră. Fiți atent să nu introduceți acul sub piele prea lent sau cu o forță prea mare.



5. Când acul este introdus complet în piele, dați drumul pielii. Cu mâna liberă, țineți seringă aproape de baza acesteia pentru a o stabiliza. Apoi împingeți pistonul pentru a injecta toată soluția într-un ritm lent, constant (vezi Diagrama 4).



6. După ce seringă s-a golit, scoateți acul din piele, având grijă să îl mențineți sub același unghi sub care a fost introdus. Poate apărea o sângerare ușoară la locul injectiei. Puteți apăsa untampon de vată sau un tifon pe locul injectiei, timp de 10 secunde. Nu frecați locul injectării. Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectiei cu un bandaj.

Pasul 4: Eliminarea consumabilelor

Seringa preumplută este de unică folosință. Seringa și acul nu trebuie NICIODATĂ refolosite. Nu puneți NICIODATĂ la loc capacul unui ac. Eliminați acul și seringă așa cum v-a explicat medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul (vezi Diagrama 5).



Dacă aveți întrebări sau aveți nevoie de informații suplimentare, discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.

Prospect: Informații pentru utilizator

Fubelv 50 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut etanercept

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da, de asemenea un Card al Pacientului, care conține informații importante privind siguranța pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a începe tratamentul și în timpul tratamentului cu Fubelv.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau ca ale copilului aflat în îngrijirea dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Fubelv și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fubelv
3. Cum să utilizați Fubelv
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Fubelv
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Fubelv și pentru ce se utilizează

Fubelv conține substanța activă etanercept.

Fubelv este un medicament care conține două proteine umane. El blochează activitatea unei alte proteine din organism, ce cauzează inflamație. Acest medicament acționează prin reducerea inflamației care apare în anumite boli.

La adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste), Fubelv poate fi utilizat pentru:

- **poliartrita reumatoidă** moderată sau severă (afecțiune autoimună pe termen lung care afectează în primul rând articulațiile);
- **artrită psoriazică** (un tip de artrită inflamatorie care poate afecta orice articulație în organism);
- **spondilartrită axială** severă (un tip de artrită inflamatorie cronică care implică articulațiile coloanei vertebrale și/sau sacroiliace), inclusiv **spondilită anchilozantă** (un tip de artrită care afectează coloana vertebrală);
- **psoriazisul** moderat sau sever (zone de piele inflamate, roșii și solzoase).

În fiecare caz este utilizat Fubelv, de obicei când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au

funcționat suficient de bine sau nu sunt potrivite pentru dumneavoastră.

În **poliartrita reumatoidă**, acest medicament este utilizat de obicei în asociere cu metotrexatul, deși poate fi utilizat și singur în cazul în care tratamentul cu metotrexat nu este potrivit pentru dumneavoastră. Fie că este utilizat singur sau în asociere cu metotrexat, Fubelv poate încetini deteriorarea articulațiilor dumneavoastră, cauzată de poliartrita reumatoidă, și vă poate îmbunătăți capacitatea de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **artrită psoriazică** cu implicare articulară multiplă, acest medicament poate îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vă desfășura activitățile zilnice normale.

Pentru pacienții cu **articulații simetrice multiple dureroase sau umflate** (de exemplu: mâini, încheieturi sau picioare), acest medicament poate încetini deteriorarea structurală a acelor articulații, produsă de boală.

Fubelv este, de asemenea, prescris pentru tratamentul următoarelor boli, la copii și adolescenți:.

- Pentru următoarele tipuri de artrită juvenilă idiopatică, când tratamentul cu metotrexat nu a funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia:
 - Poliartrită (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și oligoartrită extinsă, la pacienți începând cu vârsta de 2 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare
 - Artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare
- Pentru tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți începând cu vârsta de 12 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare când alte tratamente utilizate pe scară largă nu au funcționat destul de bine sau nu este adecvat pentru aceștia
- Psoriazis sever la pacienți începând cu vârsta de 6 ani și având greutatea corporală de 62,5 kg sau mai mare care au avut un răspuns inadecvat la (sau nu au putut lua) fototerapie sau alte tratamente sistemice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Fubelv

Nu utilizați Fubelv

- dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră sunteți **alergici la etanercept** sau la oricare dintre celelalte **componente ale Fubelv** (enumerate la pct. 6). În cazul în care dumneavoastră sau copilul aveți reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețelă sau erupții, nu mai injectați nicio cantitate de Fubelv și contactați-vă medicul imediat.
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau prezentați riscul de a face o **infecție gravă a sângelui** denumită sepsis. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.;
- dacă dumneavoastră sau copilul aveți o **infecție de orice fel**. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Fubelv, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- **Reacții alergice:** Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați reacții alergice cum sunt senzația de apăsare în piept, respirație șuierătoare, amețeli sau erupție trecătoare pe piele, nu mai injectați acest medicament și contactați-vă imediat medicul.
- **Infecții/intervenții chirurgicale:** Dacă dumneavoastră sau copilul faceți o nouă infecție

sau urmează să vi se facă o intervenție chirurgicală majoră, medicul dumneavoastră ar putea dori să monitorizeze tratamentul cu acest medicament.

- **Infecții/diabet zaharat:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de infecții recurente, sau dacă suferiți de diabet zaharat sau alte stări care cresc riscul de infecție.
- **Infecții/supraveghere:** Spuneți medicului dumneavoastră despre orice călătorie recentă în afara regiunii europene. Dacă dumneavoastră sau copilul prezentați simptome de infecție cum sunt febră, frisoane sau tuse, anunțați-vă imediat medicul. Medicul dumneavoastră poate decide să continue supravegherea dumneavoastră sau a copilului în vederea depistării infecțiilor, după ce încetați să utilizați Fubelv.
- **Tuberculoză:** Deoarece s-au raportat cazuri de tuberculoză la pacienții cărora li s-a administrat Fubelv, medicul dumneavoastră va verifica prezența semnelor și simptomelor de tuberculoză înainte de începerea tratamentului cu acest medicament. Această verificare poate include o anamneză medicală completă, o radiografie toracică și un test la tuberculină. Efectuarea acestor examene trebuie înregistrată în Cardul Pacientului. Este foarte important să-i spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați avut vreodată tuberculoză sau dacă ați fost în contact strâns cu cineva care a avut tuberculoză. Dacă apar simptome de tuberculoză (cum sunt tuse persistentă, scădere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice altă infecție în timpul sau după tratament, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- **Hepatită B:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți sau ați avut vreodată hepatită B. Înainte ca dumneavoastră sau copilul să începeți tratamentul cu Fubelv, medicul trebuie să efectueze un test pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B. Tratamentul cu Fubelv poate duce la reactivarea hepatitei B la pacienții care au fost infectați anterior cu virusul hepatitei B. În acest caz, trebuie să opriți utilizarea acestui medicament.
- **Hepatită C:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți hepatită de tip C. Este posibil ca medicul dumneavoastră să supravegheze tratamentul cu acest medicament în cazul în care infecția se agravează.
- **Tulburări ale sângelui:** Solicitați imediat asistență medicală în cazul în care dumneavoastră sau copilul prezentați semne sau simptome cum sunt febră persistentă, dureri în gât, învinețire, sângerări sau paloare. Asemenea simptome ar putea indica existența unor tulburări ale sângelui care au potențialul de a amenința supraviețuirea, ceea ce ar putea face necesară întreruperea tratamentului cu Fubelv.
- **Tulburări ale sistemului nervos și tulburări oculare:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți scleroză multiplă, nevrită optică (inflamația nervilor oculari) sau mielită transversă (inflamația măduvei spinării). Medicul dumneavoastră va stabili dacă utilizarea acestui medicament reprezintă un tratament potrivit.
- **Insuficiența cardiacă congestivă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aveți antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (când mușchiul inimii nu pompează sângele așa cum ar trebui), deoarece acest medicament trebuie utilizat cu precauție în asemenea împrejurări.
- **Cancer:** Înainte de a vi se administra acest medicament, spuneți medicului dacă aveți sau ați avut vreodată limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer. Pacienții cu artrită reumatoidă severă, care au avut boala timp îndelungat, pot prezenta un risc de dezvoltare a limfomului mai mare decât media. Copiii și adulții care utilizează acest medicament pot prezenta un risc crescut de dezvoltare a limfomului sau a unui alt tip de cancer. Unii copii și adolescenți care au primit etanercept sau alte medicamente care acționează în același fel ca și etanercept au dezvoltat cancere, inclusiv tipuri neobișnuite, care uneori au condus la deces. Unii pacienți cărora li s-a administrat Fubelv au dezvoltat cancere ale pielii. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul prezentați orice modificări ale aspectului pielii sau umflături ale pielii.
- **Varicelă:** Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul ați fost expuși la infecția cu

varicelă în timpul tratamentului cu acest medicament. Medicul dumneavoastră va stabili dacă este necesar un tratament preventiv împotriva varicelei.

- **Abuz de alcool:** Acest medicament nu trebuie utilizat pentru tratamentul hepatitei asociate cu abuzul de alcool. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți antecedente de abuz de alcool.
- **Granulomatoză Wegener:** acest medicament nu este recomandat pentru tratamentul granulomatozei Wegener, o boală inflamatorie rară. Spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul aflat în îngrijirea dumneavoastră aveți granulomatoză Wegener.
- **Medicamente antidiabetice:** Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul aveți diabet zaharat sau luați medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Medicul dumneavoastră ar putea decide că dumneavoastră sau copilul aveți nevoie de o doză mai mică de medicament antidiabetic cât timp utilizați acest medicament.

Copii și adolescenți

- **Vaccinări:** Pe cât posibil, copiii trebuie să fie la zi cu toate vaccinările înainte de a utiliza Fubelv. Unele vaccinuri, cum este vaccinul polio oral, nu trebuie administrate în timpul utilizării acestui medicament. Spuneți medicul înainte ca dumneavoastră sau copilul să primiți vreun vaccin.

Fubelv nu trebuie utilizat la copii și adolescenți care cântăresc mai puțin de 62,5 kg.

Fubelv nu trebuie utilizat la copii cu poliartrită sau oligoartrită extinsă cu vârsta sub 2 ani, la copiii cu artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică cu vârsta sub 12 ani, sau la copiii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani.

Fubelv împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv sulfasalazină), inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nici dumneavoastră și nici copilul **nu trebuie să utilizați** Fubelv cu medicamente care conțin substanțele active anakinra sau abatacept.

Sarcina și alăptarea

Fubelv trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă este necesar. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră în cazul în care rămâneți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă vi s-a administrat Fubelv în timpul sarcinii, sugarul dumneavoastră poate avea un risc crescut de infecții. În plus, un studiu a constatat că s-au înregistrat mai multe defecte congenitale la mamele cărora li s-a administrat etanercept în timpul sarcinii, comparativ cu mamele cărora nu li s-a administrat acest medicament sau alte medicamente similare (inhibitori de TNF), dar nu a existat un tipar anume al tipurilor de defecte congenitale raportate. Un alt studiu nu a evidențiat un risc crescut de apariție a defectelor congenitale atunci când mamei i se administrase etanercept în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiile tratamentului depășesc riscul potențial pentru copilul dumneavoastră.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă doriți să alăptați în timpul tratamentului cu Fubelv. Este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Fubelv în timpul sarcinii și alăptării, înainte de a i se administra orice

vaccin copilului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Fubelv să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Fubelv conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic, „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Fubelv

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți impresia că efectul Fubelv este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Utilizarea la adulți

Poliartrita reumatoidă, artrita psoriazică și spondilartrita axială, inclusiv spondilita anchilozantă

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, sub forma unei injecții sub piele.

Cu toate acestea, medicul dumneavoastră ar putea stabili o altă frecvență la care să vă injectați Fubelv.

Psoriazis în plăci

Doza uzuală este de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Ca alternativă, este posibil să se administreze 50 mg de două ori pe săptămână timp de până la 12 săptămâni, urmate de 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să utilizați Fubelv și dacă este necesară reluarea tratamentului, în funcție de răspunsul la tratamentul pe care l-ați avut. Dacă Fubelv nu va avea niciun efect asupra stării dumneavoastră după 12 săptămâni, s-ar putea ca medicul să vă indice să încetați să mai utilizați acest medicament.

Utilizarea la copii și adolescenți

Doza și frecvența de administrare corespunzătoare pentru copil sau adolescent depinde de greutatea sa corporală și de boală.

Medicul dumneavoastră va determina doza corectă pentru copil și va prescrie o concentrație adecvată de etanercept.

Fubelv nu trebuie utilizat la copii și adolescenți care cântăresc mai puțin de 62,5 kg.

Sunt disponibile alte forme farmaceutice de etanercept în doze adecvate pentru copii.

Doza uzuală pentru poliartrită sau oligoartrită extinsă la pacienți începând cu vârsta de 2 ani, artrită asociată entezitei sau artrită psoriazică la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, este de 0,4 mg de etanercept per kg de greutate corporală (până la maximum 25 mg) administrată de

două ori pe săptămână sau 0,8 mg etanercept pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) administrată o dată pe săptămână.

Pentru psoriazisul la pacienți cu vârste egale sau mai mari de 6 ani doza uzuală este de 0,8 mg de etanercept pe kg de greutate corporală (până la maximum 50 mg) și trebuie administrată o dată pe săptămână. Dacă Fubelv nu va avea nici un efect asupra stării copilului după 12 săptămâni, medicul v-ar putea indica să încetați utilizarea acestui medicament.

Modul și calea de administrare

Administrarea Fubelv se face printr-o injecție sub piele (administrare subcutanată).

Instrucțiuni detaliate privind modul de preparare și injectare a medicamentului Fubelv sunt furnizate la pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare”.

Nu amestecați soluția de Fubelv cu niciun alt medicament.

Pentru a vă aduce aminte mai ușor, ar putea fi util să notați într-un jurnal ziua(zilele) din săptămână în care trebuie să fie utilizat Fubelv.

Dacă utilizați mai mult Fubelv decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Fubelv decât trebuie (fie injectându-vă prea mult o singură dată, fie utilizându-l prea frecvent), **spuneți imediat unui medic sau farmacist**. Luați întotdeauna cu dumneavoastră cutia medicamentului, chiar dacă este goală.

Dacă uitați să injectați Fubelv

Dacă uitați să administrați o doză, trebuie să o injectați de îndată ce vă aduceți aminte, cu excepția cazului în care următoarea doză este programată pentru a doua zi, caz în care trebuie să săriți doza uitată. Apoi continuați să injectați medicamentul în ziua(zilele) obișnuită(e). Dacă nu vă aduceți aminte până în ziua în care este programată următoarea doză, nu utilizați o doză dublă (două doze în aceeași zi) pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Fubelv

Simptomele dumneavoastră pot reveni la întreruperea tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice

În cazul în care se întâmplă vreunul dintre evenimentele de mai jos, nu mai injectați nicio cantitate de Fubelv. **Spuneți imediat medicului sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.**

- Dificultăți de înghițire sau de respirație
- Tumefierea feței, gâtului, mâinilor sau picioarelor
- Stare de nervozitate sau anxietate, senzație de palpitații, înroșire bruscă a pielii și/sau senzație de încălzire
- Erupții cutanate severe, mâncărime sau papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime)

Reacțiile alergice grave sunt rar întâlnite. Cu toate acestea, oricare dintre simptomele de mai sus ar putea indica o reacție alergică la acest medicament, de aceea trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

Reacții adverse grave

Dacă observați una dintre următoarele reacții, dumneavoastră sau copilul ați putea avea nevoie de asistență medicală de urgență.

- Semne de **infecție gravă**, cum sunt febra înaltă posibil însoțită de tuse, respirație greoaie, frisoane, stare de slăbiciune sau o zonă fierbinte, roșie, sensibilă și dureroasă apărută pe piele sau încheieturi;
- Semne de **tulburări sanguine**, cum ar fi sângerarea, învinețirea sau paloarea;
- Semne de **tulburări ale nervilor**, cum sunt senzația de amorțeală sau furnicături, modificările de vedere, durerea oculară sau instalarea unei stări de slăbiciune a mâinilor sau picioarelor;
- Semne de **insuficiență cardiacă** sau **înăutățire a insuficienței cardiace**, cum sunt oboseala sau respirația greoaie care apar atunci când faceți o activitate, tumefierea gleznelor, o senzație de plenitudine în gât și abdomen, respirație greoaie sau tuse pe timpul nopții, colorație albăstruie a unghiilor sau buzelor;
- Semne de **cancer**: Cancerul poate afecta orice parte a organismului, inclusiv pielea și sângele, iar semnele posibile vor depinde de tipul și localizarea cancerului. Aceste semne pot include scădere a greutății corporale, febră, tumefiere (cu sau fără durere), tuse persistentă, prezența umflăturilor sau creșteri pe piele;
- Semne de **reacții autoimune** (când anticorpii care se formează pot dăuna țesuturilor normale ale organismului) cum sunt dureri, mâncărime, slăbiciune, precum și respirație, gândire, senzații sau vedere anormale;
- Semne de **lupus sau sindrom asemănător lupusului**, cum sunt modificări ale greutății corporale, erupții pe piele persistente, febră, dureri musculare sau articulare, sau oboseală;
- Semne de **inflamație a vaselor de sânge** cum sunt durere, febră, înroșire sau încălzire a pielii, sau mâncărime.

Acestea sunt reacții adverse rare sau mai puțin frecvente, însă reprezintă stări grave (rareori, unele dintre ele pot fi letale). În cazul în care apar oricare dintre semnele de mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la serviciul de urgență al celui mai apropiat spital.

Reacțiile adverse cunoscute ale etanerceptului includ următoarele, în grupe cu frecvență descrescătoare:

- **Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
Infecții (incluzând răceli, sinuzite, bronșite, infecții ale tractului urinar și infecții ale pielii); reacții la locul de injectare (incluzând sângerare, învinețire, înroșire, mâncărime, durere și tumefiere) (acestea nu apar la fel de frecvent după prima lună de tratament, unii pacienți au făcut o reacție la un loc de injectare care a fost utilizat recent); și durere de cap.

- **Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
Reacții alergice; febră; mâncărime; anticorpi îndreptați împotriva țesutului normal (formarea de autoanticorpi).
- **Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
Infecții grave (incluzând pneumonia, infecțiile profunde ale pielii, infecții ale încheieturilor, infectarea sângelui și infecții cu diverse localizări); agravarea insuficienței cardiace congestive, scăderea numărului de celule sanguine roșii, scăderea numărului de celule sanguine albe, scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe sanguine), scăderea numărului de plachete sanguine; cancer de piele (cu excepția melanomului); tumefierea localizată a pielii (edem angioneurotic); papule (zone ridicate de piele, înroșite sau palide, care provoacă adeseori o senzație de mâncărime); inflamație oculară; psoriazis (nou sau agravat); inflamația vaselor de sânge care afectează mai multe organe; valori crescute la testele ficatului (la pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu metotrexat, proporția valorilor crescute la testele ficatului este frecventă); crampe și dureri la nivelul abdomenului, diaree, scădere în greutate sau sânge în scaun (semne de probleme ale intestinului).
- **Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):
Reacții alergice grave (incluzând tumefieri severe, localizate, ale pielii, și respirație șuierătoare); limfom (un tip de cancer al sângelui); leucemie (un cancer care afectează sângele și măduva osoasă); melanom (un tip de cancer de piele); scăderea concomitentă a numărului de plachete sanguine și celule sanguine albe și roșii; tulburări ale sistemului nervos (cu slăbiciune musculară severă și semne și simptome similare cu cele întâlnite în scleroza multiplă sau în inflamația nervilor oculari sau măduvei spinării); tuberculoză; insuficiență cardiacă congestivă nou instalată; convulsii; lupus sau sindrom de tip lupus (simptomele pot include erupții persistente pe piele, febră, dureri ale încheieturilor și oboseală); erupții pe piele care pot duce la apariția de bășici și descuamarea severă a pielii; reacții lichenoidale (erupție pe piele de culoare roșie- purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase); inflamația ficatului determinată de propriul sistem imunitar al organismului (hepatită autoimună; la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, grupa de frecvență este „mai puțin frecventă”); boală imună care poate afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (sarcoidoză); inflamația sau fibrozarea plămânilor (la pacienții care primesc, de asemenea și tratament cu metotrexat, frecvența inflamației sau fibrozării plămânilor este „mai puțin frecventă”); deteriorarea celor mai mici filtre din rinichii dumneavoastră, conducând la afectarea funcției rinichilor (glomerulonefrită).
- **Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane):
Insuficiența funcției măduvei osoase de a produce celule sanguine de importanță crucială.
- **Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):
Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele); Sarcom Kaposi (un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vinetii pe piele); activare excesivă a globulelor albe din sânge asociată cu inflamații (sindrom de activare macrofagică); reactivarea hepatitei B (o infecție hepatică); agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (inflamație musculară și slăbiciune asociată cu erupție trecătoare pe piele).

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Reacțiile adverse și frecvențele lor observate la copii și adolescenți sunt similare cu cele descrise mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Fubelv

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe cutia din carton și pe pen-ul preumplut după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Țineți pen-urile preumplute în cutia din carton pentru a fi protejate de lumină.

După scoaterea seringii din frigider, **așteptați aproximativ 30 de minute pentru a permite soluției de Fubelv din pen-ul preumplut să ajungă la temperatura camerei**. Nu încălziți soluția în niciun alt mod. Utilizați imediat.

Fubelv poate fi păstrat în afara frigiderului, la temperaturi de până la maximum 25°C pentru o singură perioadă de până la patru săptămâni; după care, el nu trebuie păstrat din nou la frigider. Fubelv trebuie eliminat dacă nu este utilizat în decurs de patru săptămâni de la scoaterea din frigider. Se recomandă să înregistrați data la care Fubelv este scos din frigider și data după care Fubelv trebuie eliminat (nu mai mult de 4 săptămâni după scoaterea din frigider).

Inspectați soluția din pen. Aceasta trebuie să fie limpede până la opalescentă, incoloră sau până la o culoare galbenă și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente. Acest aspect este normal pentru Fubelv. Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus. Dacă sunteți îngrijorat(ă) de aspectul soluției, contactați farmacistul dumneavoastră pentru ajutor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Fubelv

- Substanța activă este etanercept. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține etanercept 50 mg.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, glicină, zahăr, clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Fubelv și conținutul ambalajului

Fubelv este furnizat sub formă de stilou injector (pen) preumplut conținând o soluție injectabilă

limpede până la opalescentă, incoloră sau de culoare galbenă.

Fubelv este disponibil în ambalaje care conțin 4 sau 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited

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

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Acest prospect a fost ultima oară revizuit în

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucțiuni de utilizare

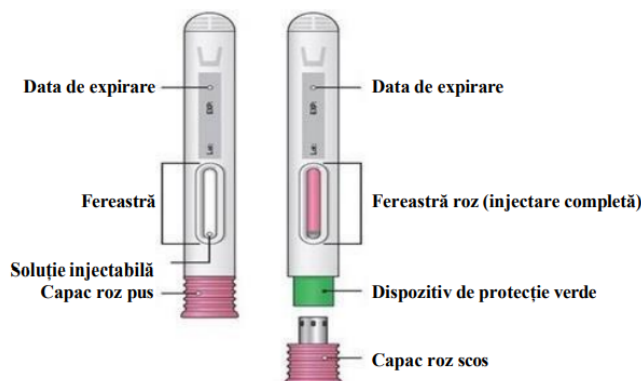
Citiți instrucțiunile de utilizare înainte de a începe să utilizați Fubelv și de fiecare dată când achiziționați din nou medicamentul pe baza prescripției. Este posibil să existe noi informații.

- Nu încercați să vă administrați singur injecția, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră sau asistenta medicală v-a arătat cum se efectuează injecția.

Nu sunt incluse în ambalaj:

- Tampon cu alcool
- Compresă de tifon și platură
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

Componentele dispozitivului



A. Pregătirea pentru injectare

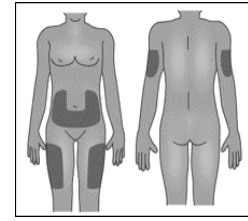
Găsiți o suprafață plană, bine luminată și curată și adunați tot echipamentul de care aveți nevoie.

1. Scoateți din frigider cutia din carton cu Fubelv care conține stilourile injectoare (pen-urile) preumplute și puneți-o pe suprafața de lucru plană. Scoateți un stilou injector (pen) preumplut și puneți-l pe suprafața de lucru. Nu agitați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Puneți cutia din carton cu orice stilou injector (pen) preumplut rămas înapoi în frigider. Vă rugăm să vedeți pct. 5 pentru instrucțiuni privind modul de păstrare a Fubelv. Dacă aveți întrebări în legătură cu modul de păstrare, contactați medicul dumneavoastră, asistenta sau farmacistul pentru explicații suplimentare.
 - Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) după data de expirare.
 - Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă a fost scăpat pe o suprafață tare. (Componentele din stiloul injector (pen-ul) preumplut pot fi sparte.)
 - Nu utilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut dacă lipsește capacul acului sau acesta nu este atașat ferm.
2. Inspectați soluția:
Priviți medicamentul prin fereastra pentru inspecție.
 - Acest medicament trebuie să fie limpede sau opalescent, incolor sau de culoare galbenă și poate conține particule mici de proteine, albe sau aproape transparente.
 - Nu utilizați soluția dacă există modificări de culoare, dacă este tulbure sau dacă sunt prezente alte particule decât cele descrise mai sus.
3. Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei:
Scoateți un stiloul injector (pen) preumplut din cutia din carton păstrată în frigider și lăsați-l la temperatura camerei timp de 15 până la 30 de minute înainte de injectare. Acest lucru este important pentru ca injectarea medicamentului să fie mai ușor de efectuat și mai confortabilă.
 - Nu scoateți capacul acului până când nu sunteți pregătit să efectuați injectia.
 - Nu utilizați alte surse de încălzire, precum un cuptor cu microunde sau apa fierbinte, pentru a încălzi Fubelv.

4. Alegeți un loc de injectare:

Stiloul injector (pen-ul) preumplut este pentru injectare subcutanată. Trebuie să injectați în coapsă, în abdomen sau în partea superioară posterioară a brațelor (vezi imaginea din dreapta).

Alegeți locul pentru fiecare injecție prin rotație.



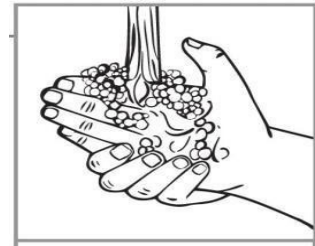
Dacă injectați în abdomen, alegeți un loc care este la cel puțin 5 cm distanță de buric.

- Nu injectați în zone înroșite, întărite, învinețite sau sensibile.
- Nu injectați în cicatrice sau vergeturi.
- Dacă aveți psoriazis, nu injectați în zonele de piele ridicate, îngroșate, înroșite sau solzoase ori în leziuni.

B. Pașii injectării

Pasul 1:

Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

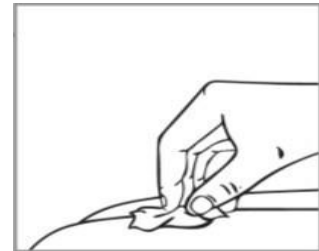


Pasul 2:

Ștergeți pielea de la locul de injectare cu un tampon cu alcool.

Vezi „4. Alegeți un loc de injectare” pentru indicații privind alegerea unui loc de injectare.

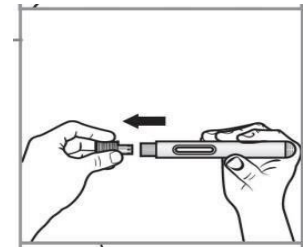
- Nu atingeți această zonă înainte de administrarea injecției.



Pasul 3:

Trageți capacul acului și aruncați-l la coșul de gunoi sau în recipientul pentru obiecte ascuțite.

- Nu răsuciți sau îndoiți capacul acului în timp ce îl scoateți, deoarece puteți deteriora acul. Nu repuneți capacul pe ac.
- Nu repuneți niciodată capacul pe ac.

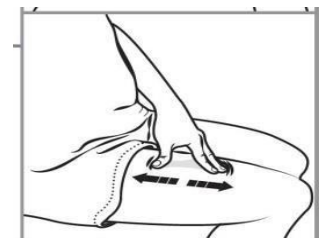


Pasul 4:

Întindeți ușor pielea la locul de injectare curățat.

Poziționați stiloul injector (pen-ul) preumplut la aproximativ 90 de grade față de piele.

- Nu prindeți pielea între degete.
- Întinderea pielii creează o suprafață fermă.



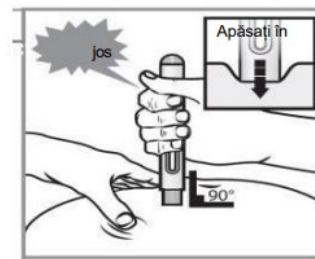
Pasul 5:

Apăsați ferm stiloul injector (pen-ul) preumplut în jos pentru a începe injectarea.

Dispozitivul va face un clic la momentul începerii injectării.

Continuați să țineți stiloul injector (pen-ul) preumplut ferm apăsat în locul de injectare.

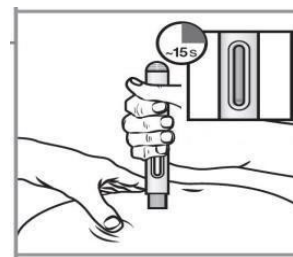
Dispozitivul va face clic a doua oară.



Pasul 6:

După al doilea clic, numărați rar până la 15 pentru a vă asigura că injectarea este completă.

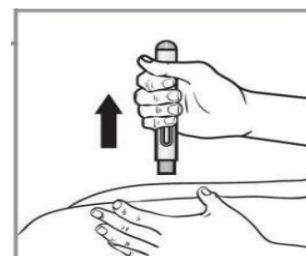
- Nu eliberați presiunea asupra locului de injectare înainte ca injectarea să fie completă.
- Nu mișcați stiloul injector (pen-ul) preumplut în timpul injectării.



Pasul 7:

Scoateți stiloul injector (pen-ul) golit din piele. Dispozitivul de protecție a acului va acoperi complet acul.

Verificați în fereastră dacă a apărut tija pistonului care este de culoare roz, așa se confirmă faptul că întreaga doză a fost administrată.



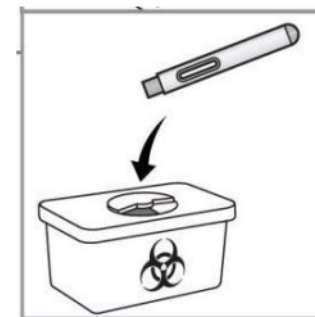
Eliminarea:

Aruncați stiloul injector (pen-ul) golit într-un recipient aprobat pentru obiecte ascuțite.

Consultați-vă cu un profesionist din domeniul sănătății pentru instrucțiuni cu privire la modul adecvat de eliminare a recipientului pentru obiecte ascuțite.

Recipientele pentru obiecte ascuțite pot fi achiziționate de la o farmacie locală.

- Nu aruncați recipientul pentru obiecte ascuțite împreună cu gunoiul menajer.
- Nu reciclați.
- Nu lăsați niciodată recipientul la vederea și îndemâna copiilor



C. Îngrijirea locului de injectare

Dacă observați sângerare la locul injectării, apăsați un tampon de tifon peste locul injectării.

- Nu frecați locul injectării.

Dacă este necesar, acoperiți locul de injectare cu un plasture.

Dacă aveți întrebări sau aveți nevoie de informații suplimentare, discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul.