

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Fubelv 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fubelv 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý, a má hodnotu pH $6,3 \pm 0,2$. Osmolalita roztoku je 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Fubelv v kombinácii s metotrexátom je indikovaný dospelým na liečbu stredne závažnej až závažnej aktívnej reumatoidnej artritídy pri nedostatočnej odpovedi na ochorenie-modifikujúce antireumatiká vrátane metotrexátu (ak nie je kontraindikovaný).

Fubelv je možné podávať ako monoterapiu v prípade intolerancie na metotrexát alebo ak je kontinuálna liečba metotrexátom nedostatočná.

Fubelv je indikovaný dospelým, ktorí predtým neboli liečení metotrexátom, aj na liečbu závažnej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy.

Fubelv, samotný alebo v kombinácii s metotrexátom, preukázal spomalenie progresie poškodenia kĺbov podľa RTG kritérií a zlepšenie mechanickej funkcie.

Juvenilná idiopatická artritída

Liečba polyartritídy (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírenej oligoartritídy u detí a dospievajúcich od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba psoriatickej artritídy u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát alebo dokázanú intoleranciu metotrexátu.

Liečba artritídy spojenej s entezitídou u dospievajúcich od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Psoriatická artritída

Liečba aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy u dospelých, ak bola odpoveď na predošlú ochorenie modifikujúcu antireumatickú liečbu neadekvátna. Etanercept preukázal zlepšenie mechanickej funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a spomalenie progresie poškodenia periférnych kĺbov merané pomocou RTG u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými formami ochorenia.

Axiálna spondyloartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Liečba dospelých so závažnou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Liečba dospelých so závažnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu s objektívnymi prejavmi zápalu, preukázanými zvýšenou hodnotou C-reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo dôkazom podľa magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs).

Psoriáza s plakmi

Liečba dospelých so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UV-A svetla (PUVA) (pozri časť 5.1).

Pediatrická psoriáza s plakmi

Liečba chronickej závažnej psoriázy s plakmi u detí a dospievajúcich od 6 rokov, ktorí nedostatočne odpovedajú alebo sú intolerantní na inú systémovú liečbu alebo fototerapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Fubelv má začať a ďalej sledovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy,

ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy bez rádiografického dôkazu, psoriázy s plakmi alebo pediatrickej psoriázy. Pacienti liečení Fubelvom majú dostať Kartú pacienta.

Fubelv je dostupný v sile 25 mg a 50 mg.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka je 25 mg etanerceptu podávaná dvakrát týždenne. Alternatívne 50 mg podávaných jedenkrát týždenne sa ukázalo ako bezpečné a účinné (pozri časť 5.1).

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída a axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu

Odporúčaná dávka je 25 mg etanerceptu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 12 týždňov pri všetkých vyššie uvedených indikáciách. Pokračovanie liečby sa má znovu starostlivo zvážiť u pacientov, ktorí počas tohto obdobia na liečbu nereagujú.

Psoriáza s plakmi

Odporúčaná dávka je 25 mg etanerceptu podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg podávaných jedenkrát týždenne. Alternatívne sa môže podávať 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne, v prípade potreby, 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Fubelvm má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých dospelých pacientov môže byť vhodná ďalšia pokračujúca liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov (pozri časť 5.1). Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Ak je indikovaná opätovná liečba Fubelvm, má sa postupovať podľa rovnakých odporúčaní pre trvanie liečby. Dávka má byť 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene a obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky. Spôsob podávania a dávkovanie je rovnaké ako u dospelých vo veku 18 – 64 rokov.

Pediatrická populácia

Fubelv je dostupný iba ako 25 mg naplnená injekčná striekačka, 50 mg naplnená injekčná striekačka a 50 mg naplnené injekčné pero.

Preto nie je možné podávať Fubelv pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú menej ako celú 25 mg alebo 50 mg dávku. Pediatrickí pacienti, ktorí potrebujú inú dávku ako celých 25 mg alebo 50 mg, nemajú dostávať Fubelv. Ak sa vyžaduje iná dávka, majú sa použiť iné lieky s obsahom etanerceptu, ktoré túto možnosť ponúkajú.

U pediatrických pacientov je dávkovanie etanerceptu založené na telesnej hmotnosti. Pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg majú dostať presne vypočítanú dávku na základe vzťahu mg/kg a to pri použití lieku vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok alebo prášku na injekčný roztok (pozri nižšie dávkovanie pri špecifických indikáciách). Pacienti s

telesnou hmotnosťou 62,5 kg alebo vyššou môžu dostať fixnú dávku použitím naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného injekčného pera.

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Juvenilná idiopatická artritída

Odporúčaná dávka je 0,4 mg/kg (maximálne do 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne vo forme subkutánnej injekcie s intervalom 3 - 4 dni medzi jednotlivými dávkami alebo 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. Prerušenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby.

Pre deti s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA) s hmotnosťou nižšou ako 25 kg môže byť vhodnejšia injekčná liekovka v sile 10 mg.

Nevykonalí sa žiadne klinické skúšania formálne zamerané na deti vo veku 2 až 3 roky. Limitované údaje z patientskych registrov však naznačujú, že v dávke 0,8 mg/kg jedenkrát týždenne podanej subkutánne je bezpečnostný profil u detí vo veku 2 až 3 roky podobný, ako sa pozoroval u dospelých a detí vo veku 4 a viac rokov (pozri časť 5.1).

Vo všeobecnosti etanercept nie je vhodný na použitie u detí do 2 rokov v indikácii juvenilnej idiopatickej artritídy.

Pediatrická psoriáza s plakmi (vek 6 a viac rokov)

Odporúčaná dávka je 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne až do 24 týždňov. Liečba sa má prerušiť u pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch nedostavila klinická odpoveď.

Ak je indikovaná opätovná liečba Fubelvm, má sa postupovať podľa vyššie uvedených odporúčaní pre dĺžku trvania liečby. Dávka má byť 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne.

Vo všeobecnosti etanercept nie je vhodný na použitie u detí do 6 rokov v indikácii psoriázy s plakmi.

Spôsob podávania

Fubelv je určený na subkutánne použitie (pozri časť 6.6).

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, „Pokyny na použitie“. Podrobné pokyny pri neúmyselnom dávkovaní alebo pri zmenách dávkovacieho rozvrhu, vrátane vynechaných dávok, sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 3.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1

Sepsa alebo riziko sepsy.

Liečba Fubelvm sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou vrátane chronickej alebo lokalizovanej infekcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť infekcie pred začatím, počas a po ukončení liečby Fubelvm, pričom treba brať do úvahy, že stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín (rozsah 7 až 300 hodín).

V súvislosti s používaním etanerceptu boli hlásené závažné infekcie, sepsa, tuberkulóza a oportúnne infekcie, vrátane invazívnych mykotických infekcií, listerióza a legionelóza (pozri časť 4.8). Tieto infekcie boli spôsobené baktériami, mykobaktériami, hubami, vírusmi a parazitmi (vrátane protozoi). V niektorých prípadoch neboli tieto infekcie rozpoznané, obzvlášť pri mykotických a iných oportúnnych infekciách, následkom čoho došlo k oneskoreniu vhodnej liečby a niekedy k úmrtiu. Pri hodnotení výskytu infekcie u pacientov sa má vziať do úvahy riziko závažných oportúnnych infekcií u pacienta (napr. expozícia endemickým mykózam).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Fubelvm objaví nová infekcia sa majú prísne monitorovať. Podávanie Fubelvu sa má prerušiť, ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia. Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu sa nehodnotila u pacientov s chronickými infekciami. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní liečby Fubelvm u pacientov s rekurentnými alebo chronickými infekciami v anamnéze alebo u pacientov so základným ochorením predisponujúcim ku vzniku infekcie, ako napr. pokročilý alebo zle kontrolovaný diabetes.

Tuberkulóza

U pacientov liečených etanerceptom boli hlásené prípady aktívnej tuberkulózy vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonárnou lokalizáciou.

Pred začatím liečby Fubelvm sa musia všetci pacienti vyšetriť na aktívnu a inaktívnu (latentnú) tuberkulózu. Toto vyšetrenie má zahŕňať podrobnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možným predošlým kontaktom s tuberkulózou a s predošlou a/alebo súbežnou imunosupresívnou liečbou. U všetkých pacientov sa majú vykonať vhodné skríningové testy, napr. tuberkulínový kožný test a RTG hrudníka (môže sa postupovať podľa národných odporúčaní). Odporúča sa zaznamenať vykonanie týchto testov do Karty pacienta. Predpisujúci lekári majú myslieť na riziko falošne negatívnych tuberkulínových kožných testov zvlášť u pacientov, ktorí sú závažne chorí alebo imunokompromitovaní.

Liečba Fubelvm sa nesmie začať, ak je diagnostikovaná aktívna tuberkulóza. Ak je diagnostikovaná inaktívna (latentná) tuberkulóza, liečba latentnej tuberkulózy pomocou antituberkulózne liečby sa musí začať pred začatím liečby Fubelvm a v súlade s národnými odporúčaniami. V tejto situácii je potrebné veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu/rizika liečby Fubelvm.

Všetci pacienti majú byť poučení o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc, ak sa počas liečby Fubelvm objavia prejavy a príznaky naznačujúce tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/strata hmotnosti, mierne zvýšená teplota).

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV) a súbežne dostávali TNF antagonisty vrátane etanerceptu, bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Hlásenia zahŕňali reaktiváciu hepatitídy B u pacientov, ktorí boli anti-HBc pozitívni, ale anti-HBsAg negatívni. Pred začatím liečby Fubelvm majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Pri podávaní Fubelvu pacientom predtým infikovaným HBV je potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú monitorovať na príznaky a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko týždňov po ukončení liečby. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov infikovaných HBV, ktorí dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom. U pacientov, u ktorých sa vyvinie infekcia HBV, sa má podávanie Fubelvu prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou terapiou s príslušnou podpornou liečbou.

Zhoršenie hepatitídy C

U pacientov užívajúcich etanercept boli hlásené prípady zhoršenia hepatitídy C. Fubelv sa má u pacientov s prekonanou hepatitídou C používať s opatrnosťou.

Súbežná liečba s anakinrou

Súbežné podávanie etanerceptu s anakinrou bolo spojené so zvýšeným rizikom závažných infekcií a neutropénie v porovnaní s podávaním samotného etanerceptu. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prínos. Preto sa kombinované použitie Fubelvu s anakinrou neodporúča (pozri časti 4.5 a 4.8).

Súbežná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách viedlo súbežné podávanie abataceptu a etanerceptu k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala lepší klinický prínos; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Alergické reakcie

Alergické reakcie súvisiace s podávaním etanerceptu boli hlásené často. Alergické reakcie zahŕňali angioedém a urtikáriu, vyskytli sa závažné reakcie. Ak sa objaví akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba Fubelvm sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba.

Imunosupresia

Pri TNF-antagonistoch vrátane etanerceptu existuje možnosť ovplyvnenia obranných mechanizmov hostiteľa voči infekciám a malignitám, keďže TNF je mediátorom zápalu a moduluje bunkovú imunitnú odpoveď. V štúdii so 49 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou liečenou etanerceptom sa nepreukázalo potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, pokles hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte populácií efektorových buniek.

U dvoch pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou sa rozvinula varicella a prejavy a príznaky aseptickkej meningitídy, ktoré odozneli bez následkov. Pacienti so signifikantnou expozíciou vírusu varicella majú dočasne prerušiť liečbu Fubelvm a má sa u nich zvážiť profylaktická liečba imunoglobulínom proti Varicella-Zoster.

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu sa nehodnotila u pacientov s imunosupresiou.

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Solidne a hematopoetické malignity (okrem nádorov kože)

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené rôzne typy malígnych ochorení (vrátane karcinómu prsníka a karcinómu pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.8).

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na TNF-antagonisty sa pozorovalo viac prípadov lymfómu u pacientov užívajúcich TNF-antagonistu v porovnaní s kontrolnými pacientmi. Avšak výskyt lymfómu bol zriedkavý a obdobie sledovania po liečbe u pacientov užívajúcich placebo bolo kratšie ako u pacientov liečených TNF-antagonistom. V sledovaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených TNF-antagonistami. Prítomnosť reumatoidnej artritídy zvyšuje u pacientov bazálne riziko pre vznik lymfómu a leukémie v súvislosti s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, čo komplikuje odhad rizika.

Na základe súčasných vedomostí nemôžeme u pacientov liečených TNF-antagonistami vylúčiť možné riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných hematopoetických alebo solídnych malignít. Opatrnosť sa vyžaduje najmä pri zvažovaní liečby TNF-antagonistami u pacientov s anamnézou malignity alebo ak sa zvažuje pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa malignita rozvinula.

V období po uvedení lieku na trh u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených TNF-antagonistami vrátane etanerceptu (začiatok liečby $\leq$ 18 rokov) boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady zastúpené rôznymi rozdielnymi malignitami zahŕňali malignity typicky súvisiace s imunosupresiou. Riziko vývoja malignít u detí a dospievajúcich liečených TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť.

Kožné nádory

U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane etanerceptu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených etanerceptom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov.

Po zlúčení výsledkov z kontrolovaných klinických skúšaní sa viac prípadov NMSC pozorovalo u pacientov užívajúcich etanercept v porovnaní s kontrolnými pacientmi, najmä u pacientov so psoriázou.

Očkovanie

Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súbežne s Fubelvm. Nie sú k dispozícii údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených etanerceptom. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej štúdii s dospelými pacientmi so psoriatickou artritídou dostávalo 184 pacientov tiež multivalentnú pneumokokovú polysacharidovú vakcínu v 4. týždni. V tejto štúdii väčšina pacientov so psoriatickou artritídou dostávajúcich etanercept bola schopná zvýšenej, efektívnej B-bunkovej imunitnej odpovede na pneumokokovú polysacharidovú vakcínu, ale titre v agregáte boli o niečo nižšie a u niekoľkých pacientov sa titre zvýšili dvakrát v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali etanercept. Klinický význam nie je známy.

Tvorba autoprotílátok

Liečba Fubelvm môže mať za následok tvorbu autoimúnnych protílátok (pozri časť 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov liečených etanerceptom boli hlásené zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie, niektoré s fatálnym koncom. U pacientov liečených

Fubelvms anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. Všetkých pacientov a rodičov/opatrovateľov treba poučiť, že ak sa počas liečby Fubelvm u pacienta objavia prejavy a príznaky naznačujúce krvné dyskrázie alebo infekcie (napr. pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, krvné podliatiny, krvácanie, bledosť), majú sa ihneď poradiť s lekárom. Títo pacienti sa majú ihneď vyšetriť vrátane kompletného krvného obrazu a ak sa potvrdí krvná dyskrázia, Fubelv sa má vysadiť.

Neurologické poruchy

U pacientov liečených etanerceptom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia (pozri časť 4.8.). Okrem toho sa zriedkavo vyskytli prípady periférnych demyelinizačných polyneuropatií (vrátane Guillainov-Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie). Hoci sa nevykonali žiadne klinické skúšania hodnotiace terapiu etanerceptom u pacientov so sclerosis multiplex, klinické skúšania s inými TNF antagonistami u pacientov so sclerosis multiplex ukázali zvýšenie aktivity ochorenia. Odporúča sa starostlivé zváženie pomeru rizika a prínosu vrátane neurologického zhodnotenia pri predpisovaní Fubelvu pacientom s existujúcim alebo začínajúcim demyelinizačným ochorením alebo u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku demyelinizačného ochorenia.

Kombinovaná terapia

V kontrolovanom klinickom skúšaní s 2-ročným trvaním v populácii pacientov s reumatoidnou artritídou, kombinácia etanerceptu a metotrexátu nespôsobila žiadne neočakávané zistenia v rámci bezpečnosti a bezpečnostný profil etanerceptu podávaného v kombinácii s metotrexátom bol podobný ako profily etanerceptu a metotrexátu sledované v samostatných štúdiách. V súčasnosti prebiehajú dlhodobé štúdie na stanovenie bezpečnosti tejto kombinácie. Bezpečnosť etanerceptu v kombinácii s inými ochoreniami modifikujúcimi antireumatikami (DMARD) z dlhodobého hľadiska nebola stanovená.

Používanie etanerceptu v kombinácii s inou systémovou liečbou alebo fototerapiou v liečbe psoriázy sa zatiaľ neskúmalo.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Na základe farmakokinetických údajov (pozri časť 5.2) nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene; klinické skúsenosti u takýchto pacientov sú obmedzené.

Kongestívne zlyhanie srdca (Kongestívne kardiálne zlyhanie)

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (KZS), musia lekári pri používaní Nepexta postupovať opatrne. Po uvedení lieku na trh existujú údaje o zhoršovaní KZS u pacientov užívajúcich etanercept, a to s identifikovateľnými vyvolávajúcimi faktormi i bez nich. Boli hlásené aj zriedkavé (< 0,1 %) nové prípady KZS, vrátane KZS u pacientov bez známeho predtým existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí z týchto pacientov mali menej ako 50 rokov. Dve veľké klinické skúšania hodnotiace používanie etanerceptu v liečbe KZS boli pre neúčinnosť predčasne ukončené. Údaje z jedného z týchto skúšaní, hoci nepresvedčivé, naznačujú u pacientov liečených etanerceptom možnú tendenciu k zhoršovaniu KZS.

Alkoholová hepatitída

Vo fáze II randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu u 48 hospitalizovaných pacientov liečených etanerceptom alebo placebom na stredne závažnú až závažnú alkoholovú hepatitídu

etanercept nebol účinný a miera úmrtnosti u pacientov liečených etanerceptom bola po 6 mesiacoch signifikantne vyššia. Preto sa Fubelv nemá používať na liečbu alkoholovej hepatitídy. Lekári majú byť opatrní pri používaní Fubelvu u pacientov, ktorí majú stredne závažnú až závažnú alkoholovú hepatitídu.

Wegenerova granulomatóza

V placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom bolo 89 dospelých pacientov liečených pridaním etanerceptu ku štandardnej terapii (vrátane cyklofosfamidu alebo metotrexátu a glukokortikoidov) s mediánom trvania 25 mesiacov, sa etanercept ukázal ako neúčinný v liečbe Wegenerovej granulomatózy. Incidencia nekožných malignít rôznych typov bola signifikantne vyššia u pacientov liečených etanerceptom ako v kontrolnej skupine. Fubelv sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy.

Hypoglykémia u pacientov liečených na diabetes

Po začatí liečby etanerceptom u pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukciu antidiabetických liekov u niektorých týchto pacientov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

V štúdiách reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy vo fáze 3 sa u pacientov vo veku 65 rokov a starších užívajúcich etanercept nepozorovali celkové rozdiely v nežiaducich účinkoch, závažných nežiaducich účinkoch a závažných infekciách v porovnaní s mladšími pacientmi. Pri liečbe starších pacientov sa však má postupovať opatrne a zvláštna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Pediatrická populácia

Očkovanie

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci ešte pred začatím liečby etanerceptom imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami o imunizácii (pozri Očkovanie vyššie).

Fubelv obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba s anakinrou

U dospelých pacientov liečených etanerceptom a anakinrou sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií pri porovnaní s pacientmi liečenými samotným etanerceptom alebo anakinrou (historické údaje).

Navyše sa v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní u dospelých pacientov s bazálnou liečbou metotrexátom pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií (7 %) a neutropénie u pacientov liečených etanerceptom a anakinrou než u pacientov liečených etanerceptom (pozri časti 4.4 a 4.8). Kombinácia etanerceptu a anakinry nepreukázala vyšší klinický prínos, a preto sa neodporúča.

Súbežná liečba s abataceptom

V klinických štúdiách súbežné podávanie abataceptu a etanerceptu viedlo k zvýšenému výskytu závažných nežiaducich udalostí. Táto kombinácia nepreukázala vyšší klinický prínos; takéto použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežná liečba so sulfasalazínom

V klinickej štúdii s dospelými pacientmi, ktorí dostávali určené dávky sulfasalazínu, ku ktorému sa pridával etanercept bol u pacientov v kombinovanej skupine pozorovaný štatisticky významný pokles v priemernom počte bielych krviniek v porovnaní so skupinami liečenými samotným etanerceptom alebo samotným sulfasalazínom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní kombinovanej terapie so sulfasalazínom.

Bez interakcií

V klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne interakcie pri podávaní etanerceptu s glukokortikoidmi, salicylátmi (okrem sulfasalazínu), nesteroidovými protizápalovými liekmi (NSAID), analgetikami alebo metotrexátom. Pozri časť 4.4 týkajúcu sa informácií o očkovaní.

Nepozorovali sa klinicky významné farmakokinetické liekové interakcie v štúdiách s metotrexátom, digoxínom ani s warfarínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú zvážiť používanie vhodnej antikoncepcie, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Fubelvm a počas 3 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Štúdie vývojovej toxicity uskutočnené na potkanoch a králikoch nedokázali žiadne poškodenie plodu alebo novonarodených potkanov v dôsledku podávania etanerceptu. Účinky etanerceptu na výsledky gravidity sa skúmali v dvoch observačných kohortových štúdiách. Vyššia miera výskytu závažných vrodených chýb sa pozorovala v jednej observačnej štúdii porovnávajúcej gravidity s expozíciou etanerceptu ($n = 370$) počas prvého trimestra, s graviditami bez expozície etanerceptu alebo iným TNF-antagonistom ($n = 164$) (upravený pomer šancí 2,4; 95 % CI: 1,0 – 5,5). Typy najčastejšie hlásených závažných vrodených chýb boli totožné s typmi, ktoré sa najčastejšie hlásili vo všeobecnej populácii a nebol identifikovaný žiadny osobitný typ abnormalít. V štúdii sa nezistila žiadna zmena v miere výskytu spontánneho potratu, narodenia mŕtveho plodu alebo menej závažných malformácií. V ďalšej observačnej registrovej štúdii v rámci viacerých krajín, ktorá porovnávala riziko nežiaducich výsledkov gravidity u žien, ktoré boli počas prvých 90 dní gravidity vystavené etanerceptu ($n = 425$), s rizikom u žien, ktoré boli vystavené iným ako biologickým liekom ($n = 3\,497$), sa nezistilo zvýšené riziko závažných vrodených chýb (neupravený pomer šancí = 1,22; 95 % CI: 0,79 – 1,90; upravený pomer šancí = 0,96; 95 % CI: 0,58 – 1,60 po úprave vzhľadom na krajinu, ochorenie matky, paritu, vek matky a fajčenie matky v skorom štádiu gravidity). V tejto štúdii sa nedokázalo ani zvýšené riziko menej závažných vrodených chýb, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu alebo infekcií v prvom roku života u detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity vystavené etanerceptu. Fubelvm sa má počas gravidity používať len ak je to jednoznačne potrebné. Etanercept prechádza cez placentu a zistil sa v sére dojčiat, ktoré sa narodili pacientkam liečeným etanerceptom počas tehotenstva. Klinický vplyv tohto zistenia nie je známy, dojčatá

však môžu byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám 16 týždňov po tom, ako matka dostala poslednú dávku Fubelvu, sa vo všeobecnosti neodporúča.

Dojčenie

U dojčiacich potkanov po podkožnom podaní sa etanercept vylučoval do materského mlieka a zistil sa v plazme mláďat. Z obmedzených údajov z publikovanej literatúry vyplýva, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny etanerceptu. Etanercept môže počas dojčenia prichádzať do úvahy po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Hoci sa očakáva nízka systémová expozícia dojčeného dieťaťa, pretože etanercept sa do značnej miery degraduje v gastrointestinálnom trakte, dostupné údaje týkajúce sa systémovej expozície dojčeného dieťaťa sú obmedzené. Preto sa môže podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG) dojčenému dieťaťu, keď matka dostáva etanercept, prichádzať do úvahy 16 týždňov po ukončení dojčenia (alebo skôr, ak sa nedajú detegovať hladiny etanerceptu v sére dojčaťa).

Fertilita

Predklinické údaje o peri- a postnatálnej toxicite etanerceptu a účinkoch na plodnosť a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fubelv nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn údajov o bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú reakcie v mieste podania (ako bolesť, opuch, svrbenie, začervenanie a krvácanie v mieste vpichu), infekcie (ako infekcie horných dýchacích ciest, bronchitída, infekcie močového mechúra a kožné infekcie), bolesť hlavy, alergické reakcie, tvorba autoprotilátok, svrbenie a horúčka.

Pri etanercepte boli tiež hlásené závažné nežiaduce reakcie. TNF-antagonisty, tak ako etanercept, ovplyvňujú imunitný systém a ich použitie môže ovplyvniť obranyschopnosť tela voči infekcii a nádoru. Závažné infekcie vyvolávajúce horúčku postihnú menej ako 1 zo 100 pacientov liečených etanerceptom. Hlásenia zahŕňali fatálne a život ohrozujúce infekcie a sepsu. Pri použití etanerceptu boli hlásené aj rôzne malignity vrátane zhubných nádorov prsníka, pľúc, kože a lymfatických žliaz (lymfóm).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimúnne reakcie. Tie zahŕňajú zriedkavé hlásenia pancytopenie a veľmi zriedkavé hlásenia aplastickej anémie. Centrálna a periférna demyelinizačná ochorenia boli hlásené zriedkavo alebo veľmi zriedkavo, obzvlášť pri použití etanerceptu. Hlásený bol aj lupus, stavy podobné lupusu a vaskulitída.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na skúsenostiach z klinických skúšaní u dospelých a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené v zozname podľa ich frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa nežiaduca reakcia očakáva), pri použití nasledujúcich

kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia (vrátane infekcie horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožnej infekcie)*		Závažné infekcie (vrátane pneumónie, celulitídy, bakteriálnej artritídy, sepsy a parazitárnej infekcie)*	Tuberkulóza, oportúnna infekcia (vrátane invazívnych mykotických, protozoálnych, bakteriálnych, atypických mykobakteriálnych, vírusových infekcií, a Legionelly)*		Reaktivácia hepatitídy B, listéria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			Nemelanómový karcinóm kože* (pozri časť 4.4)	Malígny melanóm (pozri časť 4.4), lymfóm, leukémia		Karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.4), Kaposiho sarkóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, anémia, leukopénia, neutropénia	Pancytopenia*	Aplastická anémia*	Hemofagická histiocytóza (syndróm aktívácie makrofágov)*
Poruchy imunitného systému		Alergické reakcie (pozri Poruchy kože a podkožného tkaniva), tvorba autoprotilátok*	Vaskulitída (vrátane vaskulitídy s cytoplazmatickými protilátkami proti neutrofilom)	Závažné alergické/anafylakti- cké reakcie (vrátane angioedému, bronchospazmu), sarkoidóza		Zhoršenie príznakov dermatomyozití- dy
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy			Demyelinizačné prípady CNS prípomínajúce sklerózu multiplex alebo lokalizované demyelinizačné stavy, ako je zápal zrakového nervu a		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
				transverzálna myelitída (pozri časť 4.4.), periférne demyelinizačné udalosti vrátane Guillainovho- Barrého syndrómu, chronickej zápalovej demyelinizačnej polyneuropatie, demyelinizačnej polyneuropatie a multifokálnej motorickej neuropatie (pozri časť 4.4.), záchvat		
Poruchy oka			Zápal dúhovky (uveitída), skleritída			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zhoršenie kongestívneho kardiálneho zlyhania (pozri časť 4.4)	Novovzniknuté kongestívne kardiálne zlyhanie (pozri časť 4.4)		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Intersticiálna choroba pľúc (vrátane pneumonitídy a pulmonálnej fibrózy)*		
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu			Zápalové ochorenie čriev			
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené pečeňové enzýmy*	Autoimunitná hepatitída*		
Poruchy kože		Pruritus,	Angioedém, psoriáza	Stevensov-	Toxická	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)
a podkožného tkaniva		vyrážka	(vrátane nového alebo zhoršenia výsypu a pustulárnej formy, hlavne na dlaniach a chodidlách), urtikária, vyrážka podobná psoriáze	Johnsonov syndróm, kožná vaskulitída (vrátane hypersenzitívnej vaskulitídy), multiformný erytém, lichenoidné reakcie	epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Kožný lupus erythematosus, subakútny kožný lupus erythematosus, syndróm podobný lupusu		
Poruchy obličiek a močových ciest				Glomerulonefritída		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste vpichu (vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu) *	Pyrexia				

*pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií uvedený nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Malignity a lymfoproliferatívne ochorenia

Pri sledovaní 4 114 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli v klinických skúšaniach liečení etanerceptom, bolo počas približne 6 rokov pozorovaných 129 nových malignít rôzneho typu, a to vrátane 231 pacientov, ktorí boli liečení etanerceptom v kombinácii s metotrexátom v dvojročnej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii. Ich výskyt a rozsah boli v týchto klinických skúšaniach podobné, ako je možné očakávať v sledovanej populácii. Celkovo boli hlásené 2 malignity v klinických štúdiách trvajúcich približne 2 roky, ktoré zahrnuli 240 pacientov so psoriatickou artritídou, liečených etanerceptom. V klinickej štúdii v populácii 351 pacientov s ankylozujúcou spondylitídou trvajúcej viac ako 2 roky bolo hlásených 6 malignít u pacientov liečených etanerceptom. V skupine 2 711 pacientov so psoriázou liečených etanerceptom v dvojito zaslepených a otvorených štúdiách trvajúcich až do 2,5 roka bolo hlásených 30 malignít a 43 prípadov nemelanómovej rakoviny kože.

V klinických skúšaniach v skupine 7 416 pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou liečených etanerceptom bolo celkovo hlásených 18 lymfómov.

Rôzne malígne ochorenia boli hlásené aj v období po uvedení lieku na trh (vrátane karcinómu prsníka a pľúc a lymfómu) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V porovnaní s placebom bola u pacientov s reumatickými ochoreniami liečených etanerceptom signifikantne vyššia incidencia lokálnych reakcií v mieste podania (36 % vs. 9 %). Reakcie v mieste podania sa zvyčajne objavili v prvom mesiaci. Priemerné trvanie bolo približne 3 až 5 dní. Vo väčšine prípadov reakcií v mieste podania v skupine liečenej etanerceptom sa nepodávala žiadna liečba a väčšina pacientov, ktorí boli liečení dostala lokálne prípravky ako kortikosteroidy alebo perorálne antihistaminiká. Okrem toho, u niektorých pacientov sa objavili opätovné reakcie v mieste podania, ktoré sú charakterizované kožnou reakciou na najčerstvejšom mieste podania spolu so súčasným objavením sa reakcií v mieste vpichu aj v mieste predchádzajúceho podania. Vo všeobecnosti boli tieto reakcie prechodné a neopakovali sa počas liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov so psoriázou s plakmi sa asi u 13,6 % pacientov liečených etanerceptom objavila reakcia v mieste podania v porovnaní s 3,4 % pacientov užívajúcich placebo počas prvých 12 týždňov liečby.

Závažné infekcie

V placebom kontrolovaných skúšaniach sa nepozoroval nárast incidencie závažných infekcií (smrteľných, život ohrozujúcich alebo vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenózne antibiotiká). Závažné infekcie sa vyskytli u 6,3 % pacientov s reumatoidnou artritídou liečených etanerceptom až 48 mesiacov. K týmto patrili: absces (na rôznych miestach), bakteriémia, bronchitída, burzitída, celulitída, cholecystitída, hnačky, divertikulitída, endokarditída (podozrenie), gastroenteritída, hepatitída B, herpes zoster, vred na dolnej končatine, infekcia ústnej dutiny, osteomyelitída, otitída, peritonitída, pneumónia, pyelonefritída, sepsa, septická artritída, sinusitída, kožná infekcia, kožná ulcerácia, infekcia močového traktu, vaskulitída a infekcia v rane. V 2 roky trvajúcej, aktívne kontrolovanej štúdii, v ktorej boli pacienti liečení buď samostatne etanerceptom, samostatne metotrexátom alebo etanerceptom v kombinácii s metotrexátom boli percentá výskytu závažných infekcií podobné vo všetkých liečených skupinách. Nemožno však, vylúčiť, že sa s kombináciou etanerceptu a metotrexátu nemôže spájať zvýšené percento výskytu infekcií.

Nepozorovali sa rozdiely vo výskyte infekcií medzi pacientmi liečenými etanerceptom a

placebom pri psoriáze s plakmi v placebom kontrolovaných skúšaniach v trvaní do 24 týždňov. Závažné infekcie, ktoré sa objavili u pacientov liečených etanerceptom zahŕňali celulitídu, gastroenteritídu, pneumóniu, cholecystitídu, osteomyelitídu, gastritídu, apendicitídu, streptokokovú fasciitídu, myozitídu, septický šok, divertikulitídu a absces. V dvojito zaslepených a otvorených skúšaniach so psoriatickou artritídou bola závažná infekcia (pneumónia) hlásená u 1 pacienta.

Závažné a smrteľné infekcie boli hlásené pri používaní etanerceptu; k hláseným patogénom patrili baktérie, mykobaktérie (vrátane tuberkulózy), vírusy a huby. Niektoré sa objavili v priebehu pár týždňov po začatí liečby etanerceptom u pacientov so základným ochorením (napr. diabetes, kongestívne zlyhanie srdca, anamnéza aktívnej alebo chronickej infekcie) okrem reumatoidnej artritídy (pozri časť 4.4). Liečba Fubelvm môže zvyšovať mortalitu u pacientov s rozvinutou sepsou.

V súvislosti s etanerceptom boli hlásené oportúnne infekcie vrátane invazívnych mykotických, parazitických (vrátane protozoálnych), vírusových (vrátane herpes zoster), bakteriálnych (vrátane *Listeria* a *Legionella*) a atypických mykobakteriálnych infekcií. V súbore údajov z klinických skúšaní bola celková incidencia oportúnnych infekcií 0,09 % na 15 402 pacientov, ktorí dostávali etanercept. Miera prispôbená expozícii bola 0,06 prípadov na 100 pacientorokov. V sledovaní po uvedení lieku na trh bola približne polovica zo všetkých prípadov oportúnnych infekcií invazívne mykotické infekcie. Najčastejšie hlásené invazívne mykotické infekcie zahŕňali rody *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* a *Histoplasma*. Invazívne mykotické infekcie predstavovali viac ako polovicu fatálnych prípadov medzi pacientmi, u ktorých sa vyvinuli oportúnne infekcie. Väčšina hlásení s fatálnym následkom bola u pacientov s pneumóniou *Pneumocystis*, nešpecifickými systémovými mykotickými infekciami a aspergilózou (pozri časť 4.4).

Autoprotilátky

Vzorky plazmy dospelých pacientov sa vyšetrovali na autoprotilátky vo viacerých časových intervaloch. U pacientov s reumatoidnou artritídou vyšetrovaných na antinukleárne protilátky (ANA) bolo percento novo vzniknutých pozitívnych ANA ($\geq 1:40$) vyššie u pacientov liečených etanerceptom (11 %) ako u pacientov užívajúcich placebo (5 %). Percento pacientov, u ktorých sa objavila nová pozitivita protilátok proti dvojšpirálovej DNA (anti-dsDNA) bolo tiež vyššie pri rádioimunologickom stanovení (15 % pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo) a testom *Crithidia luciliae* (3 % pacientov liečených etanerceptom a žiaden pacient užívajúci placebo). Pomer pacientov liečených etanerceptom, u ktorých sa objavili antikardiolipínové protilátky bol v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo podobne zvýšený. Vplyv dlhodobej terapie etanerceptom na vývoj autoimunitného ochorenia nie je známy.

U pacientov vrátane pacientov s pozitívnym reumatoidným faktorom bola zriedkavo hlásená tvorba ďalších protilátok v spojitosti s lupus-like syndrómom alebo exantémom, ktorý je zhodný so subakútnym kožným lupusom alebo diskoidným lupusom na základe klinického obrazu a biopsie.

Pancytopenia a aplastická anémia

Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa pancytopenie a aplastickej anémie, niektoré z nich boli smrteľné (pozri časť 4.4.).

Intersticiálna choroba pľúc

V kontrolovaných klinických skúšaniach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidence) intersticiálnej choroby pľúc u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,06 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných

klinických skúšaníach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) intersticiálnej choroby pľúc 0,47 % (frekvencia: menej časté). Existujú hlásenia po uvedení lieku na trh týkajúce sa intersticiálnej choroby pľúc (vrátane pneumonitidy a pulmonálnej fibrózy), niektoré z nich boli smrteľné.

Súbežná liečba s anakinrou

V štúdiách, v ktorých dospelí pacienti dostávali súbežnú liečbu etanercept plus anakinra sa pozoroval vyšší výskyt závažných infekcií v porovnaní s etanerceptom samotným a u 2 % pacientov (3/139) sa vyvinula neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 1 000/mm³). Počas neutropénie sa vyvinula u jedného pacienta celulitída, ktorá ustúpila po hospitalizácii (pozri časti 4.4 a 4.5).

Zvýšené pečňové enzýmy

V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní etanerceptu vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšením pečňových enzýmov u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,54 % (frekvencia: menej časté). V dvojito zaslepených obdobiach kontrolovaných klinických skúšaní, umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom, bola frekvencia (podiel incidencie) nežiaducich účinkov spojených so zvýšenými pečňovými enzýmami 4,18 % (frekvencia: časté).

Autoimunitná hepatitída

V kontrolovaných klinických skúšaníach s etanerceptom vo všetkých indikáciách bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy u pacientov dostávajúcich etanercept bez súbežného podávania metotrexátu 0,02 % (frekvencia: zriedkavé). V kontrolovaných klinických skúšaníach umožňujúcich súbežnú liečbu etanerceptom a metotrexátom bola frekvencia (podiel incidencie) autoimunitnej hepatitídy 0,24 % (frekvencia: menej časté).

Pediatrická populácia

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou

Všeobecne, nežiaduce udalosti u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou boli, čo sa týka početnosti a typu, podobné ako tie u dospelých pacientov. Rozdiely u dospelých a iné zvláštne okolnosti sa preberajú v nasledujúcich odsekoch.

Typy hlásených infekcií v klinických skúšaníach u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 2 až 18 rokov boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné a zhodné s bežne pozorovanými infekciami u ambulantných pediatrických pacientov. Závažné nežiaduce účinky zahŕňali varicellu s prejavmi a príznakmi aseptickéj meningitídy, ktorá odznela bez následkov (pozri tiež časť 4.4), apendicitídu, gastroenteritídu, depresiu/poruchu osobnosti, kožnú ulceráciu a ezofagitídu/gastritídu, septický šok spôsobený streptokokmi skupiny A, diabetes mellitus typu I a infekcie mäkkých tkanív a operačných rán.

V jednej štúdii u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku 4 až 17 rokov, 43 zo 69 (62 %) detí prekonalo infekciu v období, keď dostávali etanercept počas 3 mesiacov trvania štúdie (časť 1, otvorená), pričom frekvencia a závažnosť infekcií bola podobná u 58 pacientov, ktorí ukončili 12 - mesačnú predĺženú liečbu v rámci otvorenej štúdie. Druh a podiel nežiaducich udalostí u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou bol podobný ako u dospelých s reumatoidnou artritídou a väčšinou boli mierne. Niektoré nežiaduce udalosti boli hlásené častejšie u 69 pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí užívali etanercept 3 mesiace, než u 349 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Tieto zahŕňajú bolesť hlavy (19 % pacientov, 1,7 prípadu na pacientorok), nauzeu (9 %, 1,0 prípad na pacientorok), abdominálnu bolesť (19 %, 0,74 prípadu na pacientorok) a vracanie (13 %, 0,74 prípadu na pacientorok).

Boli hlásené 4 prípady syndrómu aktivácie makrofágov v klinických skúšaníach juvenilnej idiopatickej artritídy.

Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi

V 48 týždňovej klinickej štúdii u 211 detí vo veku od 4 do 17 rokov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli hlásené nežiaduce účinky podobné tým, ktoré boli pozorované v predchádzajúcich štúdiách u dospelých so psoriázou s plakmi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Počas klinických skúšaní u pacientov s reumatoidnou artritídou sa nepozorovala žiadna dávku-limitujúca toxicita. Najvyššia hodnotená hladina dávky bola intravenózna nárazová dávka 32 mg/m² s následnými subkutánnymi dávkami 16 mg/m² podávanými dvakrát týždenne. Jeden pacient s reumatoidnou artritídou si omylom podával 62 mg etanerceptu subkutánne dvakrát týždenne počas 3 týždňov bez výskytu nežiaducich účinkov. Nie je známe antidotum proti etanerceptu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF- alfa), ATC kód: L04AB01

Fubelv je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF) je dominantným cytokínom v zápalovom procese reumatoidnej artritídy. Zvýšené hladiny TNF sú taktiež nachádzané v synovii a psoriatických plakoch u pacientov s psoriatickou artritídou a v plazme a synoviálnom tkanive u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov so psoriázou s plakmi vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Etanercept je kompetitívnym inhibítorom väzby TNF na jeho receptor na povrchu bunky, a tým inhibuje biologickú aktivitu TNF. TNF a lymfotoxín sú prozápalové cytokíny, ktoré sa viažu na dva odlišné povrchové receptory buniek: 55-kilodaltonový (p55) a 75-kilodaltonový (p75) receptor pre tumor nekrotizujúci faktor (TNFR). Oba TNF-receptory sa prirodzene vyskytujú v membránovo-viazanej a solubilnej forme. Predpokladá sa, že solubilné TNFR regulujú biologickú aktivitu TNF.

TNF a lymfotoxín existujú prevažne ako homotriméry, ktorých biologická aktivita závisí od priečných väzieb povrchových bunkových TNF-receptorov. Dimérne solubilné receptory majú podobne ako etanercept vyššiu afinitu pre TNF ako monoméne receptory a sú výrazne účinnejšími kompetitívnymi inhibítormi väzby TNF na jeho bunkové receptory. Navyše, použitie Fc fragmentu imunoglobulínu ako fúzneho elementu pri konštrukcii dimérneho receptora predlžuje polčas v sére.

Mechanizmus účinku

Veľká časť kĺbovej patológie pri reumatoidnej artritíde a ankylozujúcej spondylitíde a kožnej patológii v psoriatických plakoch je sprostredkovaná prozápalovými molekulami, ktoré tvoria systém kontrolovaný TNF. Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF- sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteínázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Táto časť uvádza údaje zo štyroch randomizovaných, kontrolovaných skúšaní u dospelých s reumatoidnou artritídou, jednej štúdie u dospelých so psoriatickou artritídou, jednej štúdie u dospelých s ankylozujúcou spondylitídou, dvoch štúdií u dospelých s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, štyroch štúdií u dospelých so psoriázou s plakmi, troch štúdií u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou a jednej štúdie u pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi.

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Účinnosť etanerceptu sa posudzovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii. Štúdia hodnotila 234 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, u ktorých zlyhala terapia najmenej jedným, ale nie viac ako štyrmi chorobu modifikujúcimi antireumatikami (DMARD). Dávky 10 mg alebo 25 mg etanerceptu alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne 6 po sebe nasledujúcich mesiacov. Výsledky tohto kontrolovaného skúšania boli vyjadrené v percentuálnom zlepšení reumatoidnej artritídy s použitím kritérií odpovede na terapiu podľa Americkej reumatologickej spoločnosti (ACR).

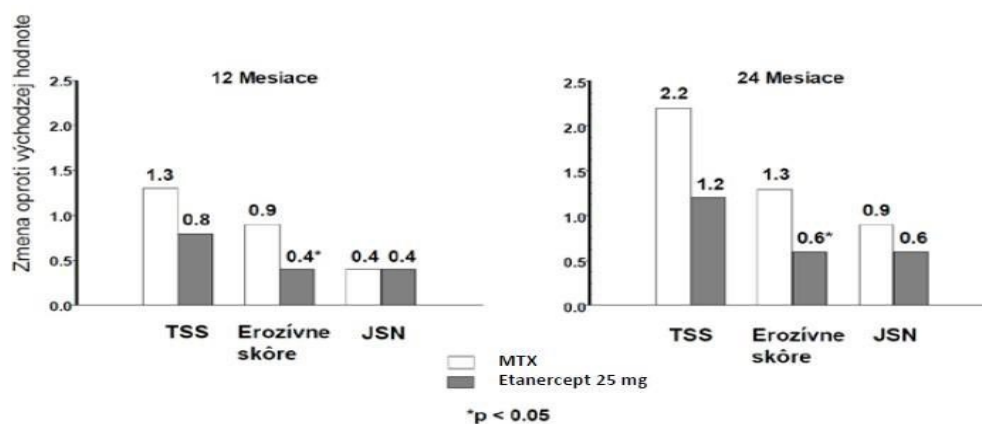
Odpovede ACR 20 a 50 boli vyššie u pacientov liečených etanerceptom v 3. a 6. mesiaci, než u pacientov užívajúcich placebo (ACR 20: etanercept 62 % po 3 mesiacoch a 59 % po 6 mesiacoch, placebo 23 % po 3 mesiacoch a 11 % po 6 mesiacoch; ACR 50: etanercept 41 % po 3 mesiacoch a 40 % po 6 mesiacoch, placebo 8 % po 3 mesiacoch a 5 % po 6 mesiacoch; $p < 0,01$ pre etanercept oproti placebo vo všetkých časových bodoch, ako pre odpoveď ACR 20, tak aj pre odpoveď ACR 50).

Približne 15 % osôb, ktoré dostávali etanercept, dosiahlo odpoveď ACR 70 v 3. mesiaci a v 6. mesiaci v porovnaní s menej ako 5 % osôb v skupine s placebom. Medzi pacientmi užívajúcimi etanercept sa klinická odpoveď obvykle dosiahla počas 1 až 2 týždňov od začiatku terapie a takmer vždy do 3 mesiacov. Pozorovala sa odpoveď v závislosti na dávke; výsledky s dávkou 10 mg sa nachádzali na prechode medzi placebom a 25 mg. Etanercept bol výrazne lepší než placebo vo všetkých ACR kritériách, rovnako ako aj v ďalších ukazovateľoch aktivity reumatoidnej artritídy, ktoré nie sú obsiahnuté v ACR kritériách odpovede na terapiu, takým je napr. ranná stuhnutosť. Dotazník hodnotenia zdravia (Health Assessment Questionnaire (HAQ), ktorý zahŕňa invaliditu, vitalitu, mentálne zdravie, celkový zdravotný stav a jednotlivé zložky zdravotného stavu asociované s artritídou, bol počas skúšania vyplňovaný každé 3 mesiace. U pacientov liečených etanerceptom, v porovnaní s kontrolami, došlo v 3. a 6. mesiaci k zlepšeniu vo všetkých oblastiach HAQ. Po prerušení liečby etanerceptom sa príznaky artritídy spravidla vrátili do jedného mesiaca. Na základe výsledkov z otvorených štúdií sa zistilo, že opätovné nasadenie liečby etanerceptom do 24 mesiacov od jej prerušenia malo za následok rovnako veľkú odpoveď, ako u pacientov, ktorí etanercept užívali bez prerušenia liečby. V otvorených, extenčných skúšaní sa u pacientov užívajúcich etanercept bez prerušenia pozorovalo, že stabilné odpovede pretrvávajú až do 10 rokov.

Účinnosť etanerceptu a metotrexátu sa porovnávala v randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii so slepými rádiografickými hodnoteniami ako primárnym koncovým bodom u 632 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou (< 3 roky trvanie), ktorí nikdy neboli liečení metotrexátom. Etanercept sa v dávke 10 mg alebo 25 mg podával subkutánne (s.c.) dvakrát do týždňa, po dobu až 24 mesiacov. Dávky metotrexátu sa stupňovali od 7,5 mg týždenne, maximálne až do 20 mg týždenne, a to počas prvých 8 týždňov skúšania a pokračovalo sa v nich až do 24 mesiacov. Klinické zlepšenie vrátane nástupu účinku do 2 týždňov, bolo pri podávaní etanerceptu 25 mg podobné ako v predchádzajúcich skúšaníach a pretrvalo až do 24 mesiacov. Pred liečbou na začiatku štúdie mali pacienti stredne závažný stupeň invalidity, s priemerným skóre HAQ 1,4 až 1,5. Liečba etanerceptom 25 mg viedla k významnému zlepšeniu po 12 mesiacoch, pričom 44 % pacientov dosiahlo normálne HAQ skóre (menej ako 0,5). Toto zlepšenie pretrvalo do 2. roku štúdie.

V tejto štúdii sa štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotilo rádiograficky a vyjadrovalo sa ako zmena v celkovom skóre ostroty (TSS, *Total Sharp Score*) a v jeho zložkách, v skóre erózií a v skóre zužovania medzikĺbneho priestoru (JSN, *Joint Space Narrowing*). Rtg snímky rúk/zápästí a nôh sa hodnotili pred liečbou a po 6, 12 a 24 mesiacoch liečby. 10 mg dávka etanerceptu mala trvale nižší účinok na štrukturálne poškodenie ako dávka 25 mg. Etanercept 25 mg bol signifikantne lepší ako metotrexát v skóre erózií, a to ako po 12, tak i po 24 mesiacoch. Pri liečbe metotrexátom a etanerceptom neboli rozdiely v TSS a JSN štatisticky signifikantné. Pozri výsledky na obrázku uvedenom nižšie.

Rádiografická progresia: Porovnanie etanerceptu a metotrexátu u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou <3 roky



V ďalšej aktívne kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdii sa porovnávala klinická účinnosť, bezpečnosť a rádiografická progresia u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení samotným etanerceptom (25 mg dvakrát týždenne) alebo samotným metotrexátom (7,5 až 20 mg týždenne, priemerná dávka 20 mg) alebo kombináciou etanerceptu a metotrexátu, pričom ich aplikácia začala súbežne; a to u 682 dospelých pacientov s aktívnou reumatoidnou artritídou, trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (v priemere 5 rokov), ktorí menej ako uspokojivo odpovedali na liečbu najmenej jedným ochorením modifikujúcim antireumatikom (DMARD) okrem metotrexátu.

U pacientov liečených etanerceptom v kombinácii s metotrexátom boli signifikantne vyššie odpovede ACR 20, ACR 50 a ACR 70, ako i zlepšenia v skóre aktivity ochorenia (DAS, *Disease Activity Score*) a HAQ než u pacientov liečených iba jedným liekom, a to ako 24, tak i po 52 týždňoch (výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke).

Signifikantne lepšie výsledky etanerceptu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou etanerceptom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

Výsledky klinickej účinnosti po 12 mesiacoch: Porovnanie etanerceptu, metotrexátu a etanerceptu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov

Koncový bod		Metotrexát (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotrexát (n = 231)
Odpovede ACR ^a	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS	Východzie skóre ^b	5,5	5,7	5,5
	Skóre po 52 týždňoch ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
	Remisia ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ	Východzia hodnota	1,7	1,7	1,8
	52. týždeň	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

^a: Pacienti, ktorí neukončili 12 mesiacov v štúdiu, boli považovaní za neodpovedajúcich na liečbu.

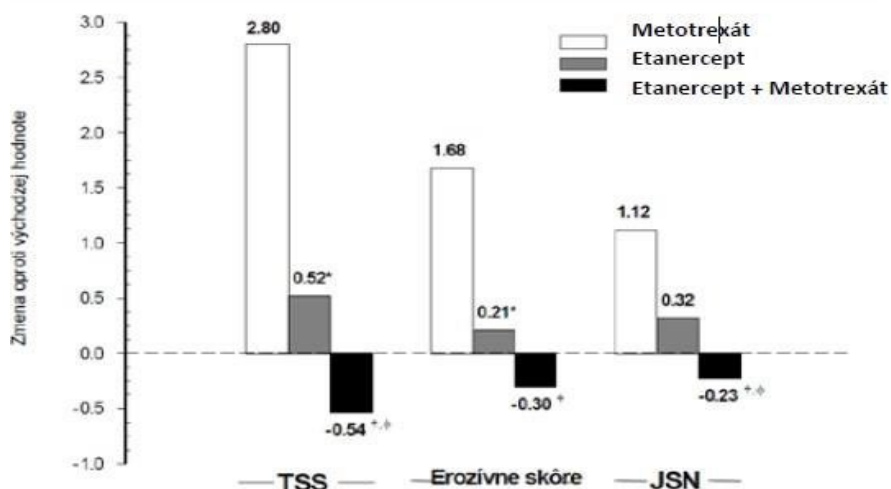
^b: Hodnoty DAS sú priemery.

^c: Remisia je definovaná ako DAS < 1,6.

p-hodnoty párových porovnaní: [†] = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti metotrexátu a φ = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti etanerceptu.

V skupine liečenej etanerceptom bola rádiografická progresia po 12 mesiacoch signifikantne nižšia ako v skupine liečenej metotrexátom, pričom kombinácia bola v spomaľovaní rádiografickej progresie významne lepšia ako obe monoterapie (pozri obrázok nižšie).

Rádiografická progresia: Porovnanie etanerceptu, metotrexátu a etanerceptu v kombinácii s metotrexátom u pacientov s reumatoidnou artritídou trvajúcou 6 mesiacov až 20 rokov (výsledky po 12 mesiacoch)



p-hodnoty párových porovnaní: * = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu oproti metotrexátu, [†] = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti metotrexátu a Φ = p < 0,05 pre porovnanie etanerceptu + metotrexátu oproti etanerceptu.

Signifikantne lepšie výsledky etanerceptu v kombinácii s metotrexátom v porovnaní s monoterapiou etanerceptom a monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch. Podobne, významné výhody monoterapie etanerceptom v porovnaní s monoterapiou metotrexátom sa pozorovali aj po 24 mesiacoch.

V analýze, v ktorej boli všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu považovaní za pacientov s progresiou bolo percento pacientov bez progresie (zmena TSS $\leq 0,5$) po 24 mesiacoch vyššie v skupine liečenej etanerceptom v kombinácii s metotrexátom v porovnaní so skupinou liečenou samotným etanerceptom a so skupinou liečenou samotným metotrexátom (62 %, 50 %, respektíve 36 %; $p < 0,05$). Rozdiel medzi samotným etanerceptom a samotným metotrexátom bol tiež významný ($p < 0,05$). Medzi pacientmi, ktorí ukončili plných 24 mesiacov liečby v štúdiu bola miera bez progresie 78 %, 70 %, respektíve 61 %.

Bezpečnosť a účinnosť 50 mg etanerceptu (dve 25 mg subkutánne injekcie) podaného jedenkrát týždenne sa hodnotili v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 420 pacientov s aktívnou RA. V tejto štúdiu 53 pacientov dostávalo placebo, 214 pacientov dostávalo 50 mg etanerceptu jedenkrát týždenne a 153 pacientov dostávalo 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne. Profil bezpečnosti a účinnosti dvoch liečebných režimov etanerceptu bol porovnateľný v ôsmom týždni v účinku na prejavy a príznaky RA; údaje v 16. týždni nepreukázali porovnateľnosť (non inferioritu) medzi dvomi liečbami.

Dospelí pacienti so psoriatickou artritídou

Účinnosť etanerceptu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 205 pacientov so psoriatickou artritídou. Pacienti boli vo veku od 18 do 70 rokov a mali aktívnu psoriatickú artritídu (≥ 3 opuchnuté kĺby a ≥ 3 stuhnuté kĺby) aspoň v jednej z nasledujúcich foriem: (1) distálne interfalangeálne (DIP) postihnutie; (2) polyartikulárna artritída (nepítomnosť reumatoidných uzlíkov a prítomnosť psoriázy); (3) mutilujúca artritída; (4) asymetrická psoriatická artritída alebo (5) artropatia podobná ankylozujúcej spondylitíde (*spondylitis like ankylosis*). Pacienti mali taktiež psoriázu s plakmi s kvalifikujúcou cieľovou léziou ≥ 2 cm v priemere.

Pacienti boli v minulosti liečení NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) a kortikosteroidmi (24 %). Pacienti práve liečení metotrexátom (stabilní počas ≥ 2 mesiacov) mohli pokračovať pri stabilnej dávke metotrexátu ≤ 25 mg/týždeň. Dávky 25 mg etanerceptu (založené na štúdiách pre zistenie dávky u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo boli podávané subkutánne dvakrát týždenne počas 6 mesiacov. Na konci dvojito zaslepenej štúdie mohli pacienti vstúpiť do dlhodobej otvorenej pokračujúcej štúdie s celkovým trvaním až do 2 rokov.

Klinické odpovede sa vyjadrili ako percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 20, 50 a 70 a percento zlepšenia podľa kritérií odpovede u psoriatickej artritídy (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC). Výsledky sú sumarizované v nižšie uvedenej tabuľke.

Odpoveď pacientov so psoriatickou artritídou v placebom kontrolovanom skúšaní

Odpoveď psoriatickej artritídy		Percento pacientov	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Mesiac 3	15	59 ^b
	Mesiac 6	13	50 ^b
ACR 50	Mesiac 3	4	38 ^b
	Mesiac 6	4	37 ^b
ACR 70	Mesiac 3	0	11 ^b
	Mesiac 6	1	9 ^c

PsARC	Mesiac 3	31	72 ^b
	Mesiac 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanerceptu s.c. dvakrát týždenne

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

^c p< 0,01, etanercept vs. Placebo

Medzi pacientmi so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali etanercept, bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (4 týždne) a pretrvávala počas 6 mesiacov terapie. Etanercept bol signifikantne lepší než placebo vo všetkých charakteristikách aktivity ochorenia (p < 0,001) a odpoveď bola podobná so súbežnou metotrexátovou terapiou alebo bez nej. Kvalita života u pacientov so psoriatickou artritídou sa hodnotila pri každej návšteve s použitím indexu invalidity HAQ. Skóre indexu invalidity bolo signifikantne zlepšené pri všetkých návštevách u pacientov so psoriatickou artritídou liečených etanerceptom v porovnaní s placebom (p < 0,001).

V štúdiu psoriatickej artritídy boli hodnotené rádiografické zmeny. RTG snímky rúk a zápästí boli zaznamenané vo východiskovom stave a v 6., 12. a 24. mesiaci. Modifikované TSS (Total Sharp Score) v 12. mesiaci je znázornené v tabuľke uvedenej nižšie. V analýze, v ktorej všetci pacienti, ktorí vypadli zo štúdie z akéhokoľvek dôvodu, boli považovaní za pacientov s progresiou, bol percentuálny podiel pacientov bez progresie (zmena TSS ≤ 0,5) v 12. mesiaci vyšší v skupine etanerceptu v porovnaní so skupinou placeba (73 % vs. 47 %, p ≤ 0,001). Účinok etanerceptu na rádiografickú progresiu bol zachovaný u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe počas druhého roka. Spomalenie poškodenia periférnych kĺbov bolo pozorované u pacientov s polyartikulárnym symetrickým postihnutím kĺbov.

Priemerná (SE) ročná zmena celkového Sharp skóre z východiskového stavu

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

SE= štandardná chyba (*standard error*)

^a p=0,0001

Liečba etanerceptom viedla k zlepšeniu fyzickej funkcie v priebehu dvojito zaslepenej fázy a toto zlepšenie sa udržalo počas dlhodobej expozície až do 2 rokov.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o účinnosti etanerceptu u pacientov s artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde a so psoriatickou artritídou mutilans pre malý počet sledovaných pacientov.

U pacientov so psoriatickou artritídou nebola uskutočnená štúdia s dávkovacím režimom 50 mg jedenkrát týždenne. V tejto populácii bol dôkaz účinnosti pre dávkovací režim jedenkrát týždenne založený na údajoch zo štúdie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Dospelí pacienti s ankylozujúcou spondylitídou

Účinnosť etanerceptu pri ankylozujúcej spondylitíde bola hodnotená v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách porovnávajúcich podávanie etanerceptu 25 mg dvakrát týždenne s placebom. Celkovo bolo do štúdie zaradených 401 pacientov, z ktorých 203 bolo liečených etanerceptom.

Najväčšie z týchto skúšaní (n = 277) zahŕňalo pacientov vo veku 18 až 70 rokov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou definovanou pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS) so skóre ≥ 30 pre priemernú dĺžku trvania a intenzitu rannej stuhnutosť a VAS skóre ≥ 30 pre aspoň 2 z nasledujúcich 3 parametrov: pacientovo globálne hodnotenie, priemer hodnôt VAS pre nočnú bolesť chrbta a celkovú bolesť chrbta, priemer z 10 otázok Bath funkčného indexu

ankylozujúcej spondylitídy (BASFI). Pacienti užívajúci DMARD, nesteroidové antiflogistiká alebo kortikosteroidy mohli pokračovať v ich užívaní pri stabilných dávkach. Pacienti s kompletnou ankylozou chrčtice neboli do štúdie zahrnutí. Dávky 25 mg etanerceptu (na základe štúdií dávok u pacientov s reumatoidnou artritídou) alebo placebo dvakrát týždenne počas 6 mesiacov boli podávané u 138 pacientov.

Primárny ukazovateľ účinnosti (ASAS 20) bol $\geq 20\%$ zlepšenie aspoň u 3 zo 4 domén hodnotenia u ankylozujúcej spondylitídy (ASAS) (zahŕňa pacientovo globálne hodnotenie, bolesť chrbta, BASFI a zápal) a žiadne zhoršenie v ostatných doménach. ASAS 50 a 70 odpovede používali rovnaké kritériá s 50 % alebo 70 % zlepšením.

V porovnaní s placebom sa pri liečbe etanerceptom dosiahlo signifikantné zlepšenie ASAS 20, ASAS 50 a ASAS 70 už 2 týždne po začatí liečby

Odpovede pacientov s ankylozujúcou spondylitídou v placebom kontrolovanom skúšaní

Odpoveď ankylozujúcej spondylitídy	Percento pacientov	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
Týždeň 2	22	46 ^a
Mesiace 3	27	60 ^a
Mesiace 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Týždeň 2	7	24 ^a
Mesiace 3	13	45 ^a
Mesiace 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Týždeň 2	2	12 ^b
Mesiace 3	7	29 ^b
Mesiace 6	5	28 ^b

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

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

Medzi pacientmi s ankylozujúcou spondylitídou dostávajúcimi etanercept bola klinická odpoveď zjavná v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvávala počas 6 mesačnej terapie. Na začiatku terapie boli u pacientov so súbežnou liečbou alebo bez nej odpovede podobné.

Podobné výsledky sa získali v 2 menších skúšaniach s ankylozujúcou spondylitídou.

V štvrtej štúdii boli hodnotené bezpečnosť a účinnosť etanerceptu 50 mg (dvoch 25 mg subkutánnych injekcií) podávaných jedenkrát týždenne verzus etanercept 25 mg podávaný dvakrát týždenne v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii u 356 pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou. Profily bezpečnosti a účinnosti režimov 50 mg jedenkrát týždenne a 25 mg dvakrát týždenne boli podobné.

Dospelí pacienti s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu

Štúdia 1

Účinnosť etanerceptu sa u pacientov s axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu (nr-AxSpa) hodnotila v randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii. V štúdii sa vyhodnocovalo 215 dospelých pacientov (modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru) s aktívnou formou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov) definovaných ako pacienti, ktorí spĺňajú kritériá axiálnej spondyloartritídy podľa klasifikácie

ASAS, ale nesplnili modifikované newyorské kritériá pre AS. U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali neadekvátnu odpoveď alebo aby neznášali dve alebo viac NSAID. V období dvojitého zaslepenia pacienti dostávali etanercept v dávke 50 mg týždenne alebo placebo počas 12 týždňov. Primárnym dôkazom účinnosti (ASAS 40) bolo 40 % zlepšenie v minimálne troch zo štyroch domén ASAS a neprítomnosť zhoršenia v zostávajúcej doméne. Po období dvojitého zaslepenia nasledovalo odslepené obdobie, počas ktorého všetci pacienti dostávali etanercept v dávke 50 mg týždenne počas ďalších 92 týždňov. Na vyhodnotenie zápalu na začiatku a počas týždňa 12 a 104 sa vykonali vyšetrenia sakroiliakálneho kĺbu a chrbtice pomocou MRI.

V porovnaní s placebom viedla liečba etanerceptom k štatisticky významnému zlepšeniu v ASAS 40, ASAS 20 a ASAS 5/6. Významné zlepšenie sa tiež pozorovalo pri čiastočnej remisii ASAS a BASDAI 50. Výsledky v 12. týždni sú uvedené v tabuľke nižšie.

Odpoveď účinnosti v placebom kontrolovanej štúdii nr-AxSpa: Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele

Dvojito zaslepené klinické odpovede v 12. týždni	Placebo N = 106 až 109*	Etanercept N = 103 až 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS čiastočnej remisie	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Niektorí pacienti neposkytli kompletné údaje pre každý cieľový ukazovateľ

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$, ^b: $< 0,01$ a ^c: $< 0,05$, medzi etanerceptom a placebom v uvedenom poradí

U pacientov, ktorí dostávali etanercept, sa v 12. týždni objavilo štatisticky významné zlepšenie v skóre SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) pri sakroiliakálnom kĺbe (SIJ) na základe merania MRI. Upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola 3,8 u pacientov liečených etanerceptom ($n = 95$) oproti 0,8 u pacientov užívajúcich placebo ($n = 105$) ($p < 0,001$).

V 104. týždni u všetkých pacientov, ktorí dostávali etanercept, priemerná zmena z východiskovej hodnoty v skóre SPARCC, na základe merania MRI, bola pri SIJ 4,64 ($n = 153$) a 1,40 ($n = 154$) pre chrbticu.

Vo väčšine hodnotení kvality života súvisiacej so zdravotným stavom a hodnotení telesných funkcií vrátane BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), skóre celkového zdravotného stavu EuroQol 5D a skóre telesnej zložky SF-36 sa pri etanercepte preukázalo štatisticky významne väčšie zlepšenie od východiskového stavu do 12. týždňa v porovnaní s placebom.

Klinické odpovede medzi pacientmi s nr-AxSpa, ktorí dostávali etanercept, boli zreteľné v čase prvej návštevy (2 týždne) a počas 2 rokov liečby sa udržali. Počas 2 rokov liečby sa udržalo aj zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a zlepšenie fyzických funkcií. 2-ročné údaje neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia. V 104. týždni 8 pacientov progredovalo do stupňa 2 bilaterálneho skóre RTG chrbtice, podľa modifikovaných Newyorských kritérií, svedčiacich pre axiálnu spondyloartropatiu.

Štúdia 2

Táto multicentrická, otvorená klinická štúdia 4. fázy s 3 periódami hodnotila vysadenie

etanerceptu a opätovnú liečbu etanerceptom u pacientov s aktívnou nr-AxSpa, ktorí dosiahli adekvátnu odpoveď (neaktívne ochorenie definované ako skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) s použitím C-reaktívneho proteínu (CRP) nižšie ako 1,3) po 24 týždňoch liečby.

209 dospelých pacientov s aktívnou nr-AxSpa (vo veku 18 až 49 rokov), definovaných ako pacienti spĺňajúci klasifikačné kritériá pre axiálnu spondyloartritídu podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondyloartritídu (ASAS) (ale nespĺňajúci modifikované newyorské kritériá pre AS), ktorí mali pozitívne MRI nálezy (aktívny zápal pri MRI s vysokou pravdepodobnosťou naznačujúci sakroiliitídu asociovanú so SpA), a/alebo hsCRP pozitívni (definované ako hodnota vysoko senzitívneho C-reaktívneho proteínu [hsCRP] > 3 mg/l) a s aktívnymi príznakmi definovanými ako ASDAS CRP 2,1 a viac, pri skrínigovej návšteve začalo nezaslepenú liečbu etanerceptom 50 mg raz za týždeň spolu so stabilnou optimálnou tolerovanou protizápalovou dávkou NSAID počas 24 týždňov v 1. perióde.

U pacientov sa tiež vyžadovalo, aby mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na dva alebo viac NSAID. V 24. týždni 119 (57 %) pacientov dosiahlo neaktívne ochorenie a vstúpilo do 2. periódy, 40-týždňovej vysadzovacej fázy, počas ktorej pacienti neužívali etanercept, ale neprerušovali liečbu sprievodnými NSAID. Primárnym parametrom účinnosti bol výskyt vzplanutia (definovaného ako ASDAS stanovené pomocou sedimentácie erytrocytov (FW) 2,1 a viac) do 40 týždňov po vysadení etanerceptu. Pacienti, u ktorých došlo k vzplanutiu, sa znova liečili etanerceptom 50 mg raz za týždeň po dobu 12 týždňov (3. perióda).

V 2. perióde sa podiel pacientov, u ktorých došlo k ≥ 1 vzplanutiu, zvýšil z 22 % (25/112) v 4. týždni na 67 % (77/115) v 40. týždni. Celkovo došlo u 75 % (86/115) pacientov k vzplanutiu v akejkolvek časovom bode v rámci 40 týždňov po vysadení etanerceptu.

Kľúčovým sekundárnym cieľom štúdie 2 bol odhad času do vzplanutia po vysadení etanerceptu a aj porovnanie s časom do vzplanutia u tých pacientov zo štúdie 1, ktorí splnili požiadavky na vstup do vysadzovacej fázy štúdie 2 a pokračovali v liečbe etanerceptom.

Medián času do vzplanutia po vysadení etanerceptu bol 16 týždňov (95 % IS: 13 – 24 týždňov). U menej ako 25 % pacientov v štúdiu 1, ktorým sa neukončila liečba, došlo k vzplanutiu počas 40 týždňov zodpovedajúcich 2. perióde v štúdiu 2. Čas do vzplanutia bol štatisticky signifikantne kratší u pacientov, ktorí ukončili liečbu etanerceptom (štúdia 2), v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali nepretržitú liečbu etanerceptom (štúdia 1), $p < 0,0001$.

Z 87 pacientov, ktorí vstúpili do 3. periódy a znova sa liečili etanerceptom 50 mg raz za týždeň počas 12 týždňov, 62 % (54/87) dosiahlo neaktívne ochorenie, pričom 50 % z nich ho dosiahlo do 5 týždňov (95 % IS: 4 – 8 týždňov).

Dospelí pacienti so psoriázou s plakmi

Etanercept sa odporúča na použitie u pacientov podľa definície uvedenej v časti 4.1. Pacienti, u ktorých „odpoveď zlyhala“ sa v cieľovej populácii definuje nedostatočnou odpoveďou (PASI < 50 alebo PGA nižší stupeň ako dobrá) alebo zhoršením ochorenia počas liečby a ak sa liečba aspoň jednou z troch dostupných systémových terapií podáva dostatočne dlho a v adekvátnej dávke, aby sa mohla zhodnotiť odpoveď.

Účinnosť etanerceptu oproti iným systémovým terapiám u pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou (odpovedajúcou na inú systémovú terapiu) sa nehodnotila v priamych porovnávajúcich štúdiách etanerceptu s inými systémovými terapiami. Namiesto toho sa bezpečnosť a účinnosť etanerceptu hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách. Primárny sledovaný parameter účinnosti vo všetkých štyroch štúdiách bol podiel pacientov v každej liečebnej skupine, ktorí dosiahli PASI 75 (to

znamená najmenej 75 % zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 12 týždňoch.

Štúdia 1 bola štúdia II.fázy u pacientov s aktívnou ale klinicky stabilnou psoriázou s plakmi, ktorá postihovala ≥ 10 % povrchu tela, ktorí mali ≥ 18 rokov. Bolo randomizovaných 112 pacientov, ktorí dostávali 25 mg etanerceptu (n = 57) alebo placebo (n = 55) dvakrát do týždňa po dobu 24 týždňov.

Štúdia 2 hodnotila 652 pacientov s chronickou psoriázou s plakmi a mala tie isté zarad'ovacie kritériá ako štúdia 1 plus psoriatická plocha a index závažnosti (PASI) v skríningu minimálne 10.

Etanercept sa podával v dávkach 25 mg raz za týždeň, 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg dvakrát za týždeň v trvaní 6 mesiacov. Počas prvých 12 týždňov dvojito zaslepenej periódy liečby pacienti dostávali placebo alebo jednu z troch uvedených dávok etanerceptu. Po 12. týždňoch liečby začali pacienti v skupine s placebom so zaslepenou liečbou etanerceptom (25 mg dvakrát do týždňa); pacienti v aktívne liečený skupinách pokračovali do 24. týždňa v dávke, na ktorú boli pôvodne randomizovaní.

Štúdia 3 hodnotila 583 pacientov a mala také isté zarad'ovacie kritériá ako štúdia 2. Pacienti v tejto štúdii dostávali dávku 25 mg alebo 50 mg etanerceptu alebo placebo, dvakrát do týždňa v trvaní 12 týždňov a potom dostali všetci pacienti etanercept 25 mg dvakrát týždenne v otvorenej fáze počas ďalších 24 týždňov.

Štúdia 4 hodnotila 142 pacientov a mala podobné vstupné kritériá ako štúdie 2 a 3. Pacienti dostávali v tejto štúdii dávku 50 mg etanerceptu alebo placebo jedenkrát týždenne v trvaní 12 týždňov a potom dostávali všetci pacienti v otvorenej fáze etanercept 50 mg jedenkrát týždenne počas ďalších 12 týždňov.

V štúdii 1 bol v skupine liečenej etanerceptom signifikantne vyšší podiel pacientov s PASI 75 odpoveďou v týždni 12 (30 %) v porovnaní s placebo skupinou (2 %) ($p < 0,0001$). Po 24 týždňoch dosiahlo 56 % pacientov v skupine liečenej etanerceptom PASI 75 v porovnaní s 5 % v skupine s placebom. Kľúčové výsledky štúdie 2, 3 a 4 sú uvedené nižšie.

Odpovede pacientov so psoriázou s plakmi v štúdiách 2, 3 a 4

Odpoveď (%)	Štúdia 2					Štúdia 3			Štúdia 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg 2 x za týždeň		50 mg 2 x za týždeň			25 mg 2 x za týždeň	50 mg 2 x za týždeň		50 mg 1 x za týždeň	50 mg 1 x za týždeň
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
týždeň 12	týždeň 12	týždeň 24 ^a	týždeň 12	týždeň 24 ^a	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 12	týždeň 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 čistý alebo takmer čistý	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0.0001$ v porovnaní s placebom

^a V štúdiách 2 a 4 sa nerobili žiadne štatistické porovnania s placebom v týždni 24 pretože

pôvodná placebo skupina začala dostávať etanercept 25 mg dvakrát za týždeň alebo 50 mg jedenkrát za týždeň od týždňa 13 do týždňa 24.

^b Globálne hodnotenie stavu dermatológom. Čistý alebo takmer čistý definovaný ako 0 alebo 1 na škále 0 až 5.

U pacientov so psoriázou s plakmi, ktorí dostávali etanercept boli signifikantné odpovede v porovnaní s placebom zrejme v čase prvej návštevy (2 týždne) a pretrvali počas 24 týždňov liečby.

Štúdia 2 mala aj obdobie prerušenia počas ktorého sa u pacientov, ktorí dosiahli najmenej 50 % zlepšenie PASI v týždni 24 zastavila liečba. Bez liečby sa u pacientov sledovalo znovu objavenie ložísk ($\text{PASI} \geq 150$ % referenčnej hodnoty) a čas do nástupu relapsu (definovaného ako strata najmenej polovice zlepšenia dosiahnutého medzi baseline a týždňom 24). Počas obdobia prerušenia sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu 3 mesiace. Nepozorovala sa opätovná erupcia, ani so psoriázou súvisiace závažné nežiaduce udalosti. Našli sa určité dôkazy podporujúce prospešnosť opakovanej liečby etanerceptom u pacientov, ktorí iniciálne odpovedajú na liečbu.

V štúdií 3 väčšina pacientov (77 %), ktorí boli pôvodne randomizovaní na 50 mg dvakrát do týždňa a ich dávka etanerceptu sa znížila v týždni 12 na 25 mg dvakrát do týždňa si udržala PASI 75 odpoveď až do týždňa 36. U pacientov, ktorí dostávali 25 mg dvakrát do týždňa počas celej štúdie pokračovalo zlepšovanie PASI 75 odpovede medzi týždňami 12 a 36.

V štúdií 4 mala skupina liečená etanerceptom vyšší podiel pacientov s PASI 75 v týždni 12 (38 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (2 %) ($p < 0,0001$). U pacientov, ktorí dostávali počas štúdie 50 mg jedenkrát do týždňa, sa účinnosť neustále zlepšovala a 71 % pacientov dosiahlo PASI 75 v týždni 24.

V dlhotrvajúcich (až do 34 mesiacov) otvorených štúdiách, v ktorých sa etanercept podával bez prerušenia sa klinické odpovede zachovali a bezpečnosť bola porovnateľná s bezpečnosťou pri krátkotrvajúcich štúdiách.

Analýza údajov z klinických skúšaní neukázala žiadne základné charakteristiky ochorenia, ktoré by mohli byť nápomocné pre lekárov pri výbere najvhodnejšieho dávkovania (intermitentného alebo kontinuálneho). Preto výber intermitentnej alebo kontinuálnej liečby má byť založený na posúdení lekára a na individuálnych potrebách pacienta.

Protilátky proti etanerceptu

Protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky neboli vo všeobecnosti neutralizujúce a sú dočasné. Neprejavila sa korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

Bezpečnosť a účinnosť etanerceptu bola hodnotená v dvoch častiach štúdie so 69 deťmi s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy v rôzne rozvinutých štádiách juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartritída, oligoartritída, systémový začiatok). Zaradení boli pacienti vo veku od 4 do 17 rokov, so stredne až vysoko aktívnou juvenilnou idiopatickou artritídou s polyartikulárnym priebehom, refraktérnou na metotrexát alebo s intoleranciou metotrexátu; pacienti zostali na stabilnej dávke jedného nesteroidového antiflogistika a/alebo prednizónu ($< 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg). V časti 1 dostávali všetci pacienti 0,4 mg/kg (maximálne 25 mg v jednotlivých dávkach) etanerceptu subkutánne dvakrát týždenne. V časti 2 boli pacienti s klinickou odpoveďou randomizovaní na 90. deň na tých, ktorí zostanú na liečbe

etanerceptom alebo tých, ktorí budú užívať placebo počas 4 mesiacov a hodnotilo sa u nich opätovné vzplanutie ochorenia. Odpoveď sa merala použitím ACR Pedi 30, ktorá je určená ako ≥ 30 % zlepšenie v najmenej troch zo šiestich a ≥ 30 % zhoršenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií, ktoré zahŕňajú počet aktívnych kĺbov, obmedzenie hybnosti, celkové hodnotenie lekárom a pacientom/rodičom, funkčné hodnotenie a rýchlosť sedimentácie erytrocytov (FW). Vzplanutie ochorenia sa definovalo ako ≥ 30 % zhoršenie v troch zo šiestich JRA hlavných kritérií a zlepšenie v nie viac ako jednom zo šiestich JRA hlavných kritérií a minimálne dva aktívne kĺby.

V časti 1 tejto štúdie malo 51 zo 69 (74 %) pacientov dokázateľnú klinickú odpoveď, ktorí vstúpili do časti 2. V časti 2 opätovne vzplanulo ochorenie u 6 z 25 (24 %) pacientov, ktorí zostali na liečbe etanerceptom v porovnaní s 20 z 26 (77 %) pacientov, ktorí dostávali placebo ($p = 0,007$). Od začiatku časti 2 bol priemerný čas vzplanutia ≥ 116 dní u pacientov užívajúcich etanercept a 28 dní u pacientov dostávajúcich placebo. Z pacientov s dokázateľnou klinickou odpoveďou na 90. deň, ktorí po vstupe do časti 2 zostali na etanercepte, u niektorých pokračovalo zlepšovanie stavu od 3. do 7. mesiaca, zatiaľ čo u tých, ktorí dostávali placebo k zlepšeniu nedošlo.

V nezaslepenom predĺžení štúdie zameranom na bezpečnosť pokračovalo 58 pediatrických pacientov z vyššie uvedenej štúdie (vo veku od 4 rokov v čase zaradenia) v užívaní etanerceptu do 10 rokov veku. Miery závažných nežiaducich účinkov a závažných infekcií sa pri dlhodobej expozícii nezvyšili.

Dlhodobá bezpečnosť monoterapie etanerceptom ($n = 103$), kombinácie etanercept plus metotrexát ($n = 294$) alebo monoterapie metotrexátom ($n = 197$) sa stanovila pre obdobie do 3 rokov v registri 594 detí s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 do 18 rokov, z ktorých 39 bolo vo veku 2 až 3 roky. Celkovo boli infekcie hlásené častejšie u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní so samotným metotrexátom (3,8 vs. 2 %) a infekcie súvisiace s použitím etanerceptu mali závažnejší charakter.

V ďalšej nezaslepenej štúdii s jedným ramenom ($n = 127$) bolo 60 pacientov s rozšírenou oligoartritídou (RO) (15 pacientov vo veku 2 až 4 roky, 23 pacientov vo veku 5 až 11 rokov a 22 pacientov vo veku 12 až 17 rokov), 38 pacientov s artritídou spojenou s entezitídou (12 až 17 rokov) a 29 pacientov s psoriatickou artritídou (12 až 17 rokov) liečených etanerceptom v dávke 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg v jednotlivých dávkach) podávaným týždenne počas 12 týždňov. Pri každom z podtypov JIA splnila väčšina pacientov kritériá ACR Pedi 30 a preukázala klinické zlepšenie v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ako je počet bolestivých kĺbov a celkové hodnotenie lekárom. Profil bezpečnosti bol zhodný s profilom pozorovaným v ďalších štúdiách JIA.

Zo 127 pacientov v primárnej štúdii bolo 109 zaradených do nezaslepeného predĺženia štúdie a sledovaných ďalších 8 rokov, celkovo až 10 rokov. Na konci predĺženia štúdie 84/109 (77 %) pacientov štúdiu dokončilo, pričom 27 (25 %) z nich aktívne užívalo etanercept, 7 (6 %) vysadilo liek pre nízku aktivitu ochorenia/neaktívne ochorenie, 5 (5 %) znova začalo užívať etanercept po predchádzajúcom vysadení lieku a 45 (41 %) prestalo užívať etanercept (ale naďalej boli sledovaní), 25/109 (23 %) pacientov natrvalo ukončilo účasť v štúdii. Zlepšenia klinického stavu dosiahnuté v primárnej štúdii vo všeobecnosti pretrvávali pre všetky cieľové ukazovatele účinnosti počas celého obdobia sledovania. Pacienti aktívne užíajúci etanercept počas predĺženia štúdie mali možnosť byť jedenkrát zaradení do fázy vysadenie lieku-opätovná liečba, na základe posúdenia klinickej odpovede skúšajúcim. 30 pacientov bolo zaradených do fázy vysadenia, u 17 pacientov bolo hlásené vzplanutie (definované ako ≥ 30 % zhoršenie najmenej 3 zo 6 kritérií ACR Pedi, $s \geq 30$ % zlepšením nie viac ako 1 zo zvyšných 6 kritérií a minimálne 2 aktívne kĺby), medián času do vzplanutia po vysadení etanerceptu bol 190 dní. 13 pacientov sa

liečilo opätovne a medián času do opätovnej liečby od vysadenia lieku sa odhadol na 274 dní. Pre malý počet dátových bodov sa tieto výsledky musia interpretovať s opatrnosťou.

Bezpečnostný profil bol konzistentný s profilom pozorovaným v primárnej štúdii. Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou na zhodnotenie účinkov pokračujúcej liečby etanerceptom u pacientov, ktorí neodpovedajú do 3 mesiacov od začiatku liečby etanerceptom. Navyše sa neuskutočnili štúdie na zhodnotenie účinkov zníženia odporúčanej dávky etanerceptu po jeho dlhodobom používaní pacientov s JIA.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Účinnosť etanerceptu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo-kontrolovanej klinickej štúdii u 211 pediatrických pacientov vo veku od 4 do 17 rokov so stredne závažnou až závažnou psoriázou s plakmi (definované podľa sPGA skóre ≥ 3 , vrátane $\geq 10\%$ z BSA a PASI ≥ 12). Zaradení pacienti boli v minulosti liečení fototerapiou alebo systémovou liečbou alebo neboli dostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou.

Pacienti dostávali etanercept 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) alebo placebo jedenkrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni malo pozitívnu odpoveď (napr. PASI 75) viac pacientov randomizovaných na etanercept ako pacientov randomizovaných na placebo.

Výsledky štúdie pediatrickej psoriázy s plakmi v 12. týždni

	Etanercept 0.8 mg/kg jedenkrát týždenne (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA “čistý” alebo “takmer čistý”, n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Skratka: sPGA – statické globálne hodnotenie lekárom (static Physician Global Assessment)

^a. $p < 0,0001$ porovnané s placebom

Po 12 týždňovej, dvojito zaslepenej fáze liečby dostávali všetci pacienti etanercept 0,8 mg/kg (maximálne do 50 mg) jedenkrát týždenne počas ďalších 24 týždňov. Odpovede pozorované počas otvorenej fázy štúdie boli podobné ako tie pozorované v dvojito zaslepenej fáze.

Počas randomizovaného vysadenia lieku sa u signifikantne väčšieho počtu pacientov re-randomizovaných na placebo objavil relaps ochorenia (strata odpovede PASI 75) v porovnaní s pacientmi re-randomizovanými na etanercept. Pri pokračujúcej liečbe boli odpovede udržiavané až do 48 týždňov.

Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť etanerceptu v dávke 0,8 mg/kg (do 50 mg) jedenkrát týždenne sa hodnotila v otvorenej predĺženej časti štúdie u 181 pediatrických pacientov so psoriázou s plakmi, a to po 48 týždňoch spomínaných vyššie, až do 2 rokov. Dlhodobé skúsenosti s etanerceptom boli vo všeobecnosti porovnateľné s pôvodnou 48 týždňov trvajúcou štúdiou a nepreukázali žiadne nové zistenia týkajúce sa bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérové hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA-reaktívne degradačné produkty, rovnako ako aj materskú látku.

Absorpcia

Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Pri podávaní dvakrát týždenne sa očakáva, že ustálené koncentrácie budú približne dvakrát vyššie, ako tie namerané po jednotlivých dávkach. Po subkutánnom podaní jednej 25 mg dávky etanerceptu bola priemerná maximálna koncentrácia v plazme zdravých dobrovoľníkov $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ a plocha pod krivkou (AUC) bola $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Priemerné plazmatické koncentrácie u stabilizovaných liečených RA pacientov boli $C_{\text{max}} 2,4 \text{ mg/l}$ vs $2,6 \text{ mg/l}$, $C_{\text{min}} 1,2 \text{ mg/l}$ vs $1,4 \text{ mg/l}$ a parciálne AUC $297 \text{ mg} \times \text{h/l}$ vs $316 \text{ mg} \times \text{h/l}$ pre etanercept 50 mg jedenkrát týždenne ($n = 21$) vs etanercept 25 mg dvakrát týždenne ($n = 16$). V otvorenej jednodávkovej skríženej štúdii s dvomi druhmi liečby u zdravých dobrovoľníkov sa zistilo, že etanercept podávaný ako jedna 50 mg/ml injekcia je bioekvivalentný dvom súčasne podaným 25 mg/ml injekciám.

V populačnej farmakokinetikej analýze u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou boli AUCs rovnovážneho stavu etanerceptu $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ a $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ pre etanercept 50 mg jedenkrát týždenne ($N = 154$), respektíve 25 mg dvakrát týždenne ($N = 148$).

Distribúcia

Na vyjadrenie závislosti koncentrácie od času je pre etanercept potrebná biexponenciálna krivka. Stredný distribučný objem etanerceptu je 7,6 l, zatiaľ čo distribučný objem v ustálenom stave je 10,4 l.

Eliminácia

Etanercept sa z tela vylučuje pomaly. Polčas je dlhý, asi 70 hodín. Klírens je približne $0,066 \text{ l/h}$ u pacientov s reumatoidnou artritídou, čo je o niečo nižšia hodnota než $0,11 \text{ l/h}$, ktorá sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov. Farmakokinetika etanerceptu u pacientov s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou a psoriázou s plakmi je podobná.

Nie je nijaký zjavný rozdiel vo farmakokinetike medzi mužmi a ženami.

Linearita

Dávková distribúcia nebola formálne vyhodnotená, ale v rámci dávkového rozmedzia sa nezistila saturácia klírensu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Aj keď po podaní rádioaktívne značeného etanerceptu pacientom a dobrovoľníkom dochádza k vylučovaniu rádioaktivity močom, neboli zaznamenané zvýšené koncentrácie etanerceptu u pacientov s akútnym renálnym zlyhaním. Poškodenie obličiek nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s akútnym hepatálnym zlyhaním sa nepozorovali zvýšené koncentrácie etanerceptu. Prítomnosť hepatálneho poškodenia nevyžaduje zmenu v dávkovaní.

Starší ľudia

Vplyv pokročilého veku sa sledoval v populačnej farmakokinetikej analýze plazmatických hladín etanerceptu. Odhady klírensu a distribučného objemu u pacientov medzi 65 a 87 rokmi boli podobné ako u pacientov mladších ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s juvenilnou idiopatickou artritídou

V skúšaní použitia etanerceptu pri polyartikulárnom priebehu juvenilnej idiopatickej artritídy sa 69 pacientom (vo veku 4 až 17 rokov) podával etanercept v dávke 0,4 mg/kg dvakrát týždenne počas troch mesiacov. Profily plazmatických koncentrácií boli podobné ako u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou. Najmladšie deti (vo veku 4 rokov) mali redukovaný klírens (zvýšený klírens po prepočítaní na hmotnosť) v porovnaní so staršími deťmi (vo veku 12 rokov) a dospelými. Simulácia dávkovania poukazuje na to, že kým staršie deti (vo veku 10 až 17 rokov) budú mať plazmatické hladiny podobné dospelým, u mladších detí budú hladiny značne nižšie.

Pediatrickí pacienti so psoriázou s plakmi

Pacientom s pediatrickou psoriázou s plakmi (vo veku 4 až 17 rokov) sa podávali dávky 0,8 mg/kg (maximálne v dávke do 50 mg na týždeň) etanerceptu jedenkrát týždenne po dobu až 48 týždňov. Priemerná minimálna rovnovážna koncentrácia v sére bola v rozmedzí od 1,6 až 2,1 µg/ml v týždni 12, 24 a 48. Tieto priemerné koncentrácie u pacientov s pediatrickou psoriázou s plakmi boli podobné ako koncentrácie pozorované u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (liečených dávkou 0,4 mg/kg etanerceptu dvakrát týždenne, maximálne v dávke do 50 mg na týždeň). Tieto priemerné koncentrácie boli podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov so psoriázou s plakmi liečených dávkou 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V toxikologických štúdiách s etanerceptom sa nepreukázala dávku limitujúca alebo orgánovo špecifická toxicita. Na základe série *in vitro* a *in vivo* štúdií nie je etanercept považovaný za genotoxický. Štúdie karcinogenity a štandardné hodnotenia fertility a postnatálnej toxicity etanerceptu neboli uskutočnené kvôli tvorbe neutralizujúcich protilátok u hlodavcov.

Etanercept nespôsobil úmrtnosť alebo nápadné známky toxicity u myší a potkanov po podaní jednotlivej dávky 2000 mg/kg subkutánne alebo po jednorazovej intravenózne dávke 1000 mg/kg. Etanercept nevyvolal dávku-limitujúcu alebo orgánovo špecifickú toxicitu u opíc rodu *Cynomolgus* ani vtedy, ak sa im dvakrát týždenne počas 4 alebo 26 po sebe nasledujúcich týždňoch aplikovala dávka (15 mg/kg), ktorá mala za následok 27-násobne vyššiu plazmatickú koncentráciu liečiva na základe AUC, než bola dosiahnutá u ľudí pri podávaní odporúčanej dávky 25 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

citrónan sodný
dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát
glycín
sacharóza
chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie inkompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky alebo perá uchovávajú sa vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom. Fubelv sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Fubelv sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fubelv 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka je vyrobená z číreho skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 27G, s pevným krytom ihly a brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou Fluro Tecom, obsahujúca 0,5 ml roztoku.

Fubelv je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené injekčné striekačky, v baleniach obsahujúcich 12 naplnených injekčných striekačiek, v multibaleniach obsahujúcich 8 naplnených injekčných striekačiek (2 balenia po 4 naplnené injekčné striekačky) a v multibaleniach obsahujúcich 24 naplnených injekčných striekačiek (2 balenia po 12 naplnených injekčných striekačiek).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Injekčná striekačka je vyrobená z číreho skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 27G, s pevným krytom ihly a brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou Fluro Tecom, obsahujúca 1 ml roztoku.

Fubelv je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené injekčné striekačky a v baleniach obsahujúcich 12 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

Naplnené injekčné pero obsahujúce naplnenú injekčnú striekačku Fubelv. Injekčná striekačka vo vnútri pera je vyrobená z číreho skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele veľkosti 27G, s pevným krytom ihly a brómbutylovou gumovou zátkou potiahnutou Fluro Tecom, obsahujúca 1 ml roztoku.

Fubelv je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 naplnené injekčné perá a v baleniach obsahujúcich 12 naplnených injekčných pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekmi

25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby naplnená jednorazová injekčná striekačka Fubelv dosiahla izbovú teplotu (približne 30 min). Roztok sa nesmie zahrievať iným spôsobom. Potom sa odporúča okamžité použitie. Kryt ihly sa nesmie odstrániť, kým naplnená injekčná striekačka dosiahne izbovú teplotu. Roztok má byť číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, "Pokyny na použitie".

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

50 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

Pred podaním injekcie sa má umožniť, aby jednorazové naplnené injekčné pero Fubelv dosiahlo izbovú teplotu (približne 30 min). Kryt ihly sa nesmie odstrániť, kým naplnené injekčné pero dosiahne izbovú teplotu. Pohľadom cez kontrolné okienko má byť roztok číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý a môže obsahovať malé priesvitné alebo biele bielkovinové častice.

Podrobné pokyny na podanie sa nachádzajú v písomnej informácii pre používateľa, časť 7, "Pokyny na použitie".

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred používaním etanerceptu si musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (Marketing Authorisation Holder, MAH) dohodnúť s príslušnou národnou kompetentnou autoritou v každom členskom

štáte obsah a formu edukačného programu, vrátane komunikačných prostriedkov, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Vzdelávací program je zameraný na zníženie rizika závažných infekcií.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa etanercept uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa očakáva predpisovanie etanerceptu, mali prístup k nasledujúcim vzdelávacím materiálom/boli im poskytnuté tieto materiály:

Karta pacienta

- Liečba etanerceptom môže zvýšiť riziko infekcie
- Prejavy alebo príznaky tohto bezpečnostného problému a kedy vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho etanercept

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE 25 MG NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY – balenia po 4 a 12

1. NÁZOV LIEKU

Fubelv 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan sodný; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; glycín, sacharóza, chlorid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky

12 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Ďalšie informácie o uchovávaní nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2023/001 4 naplnené injekčné striekačky

EU/1/26/2023/002 12 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fubelv 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA PRE 25 MG NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY (bez blue boxu)
súčasť multibalenia –12 alebo 4 naplnené injekčné striekačky**

1. NÁZOV LIEKU

Fubelv 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan sodný; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; glycín, sacharóza, chlorid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

12 naplnených injekčných striekačiek

4 naplnené injekčné striekačky

Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2023/008 24 (2 balenia po 12 naplnených injekčných striekačiek)

EU/1/26/2023/003 8 (2 balenia po 4 naplnené injekčné striekačky)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fubelv 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovatelné

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovatelné

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA PRE 25 MG NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY (s blue boxom) multibalenie –24 (2x12 naplnených injekčných striekačiek) alebo 8 (2x4 naplnené injekčné striekačky)

1. NÁZOV LIEKU

Fubelv 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan sodný; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; glycín, sacharóza, chlorid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 24 (2 balenia po 12 naplnených injekčných striekačiek)

Multibalenie: 8 (2 balenia po 4 naplnené injekčné striekačky)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2023/008 24 (2 balenia po 12 naplnených injekčných striekačiek)

EU/1/26/2023/003 8 (2 balenia po 4 naplnené injekčné striekačky)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fubelv 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK (25 MG NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Fubelv 25 mg injekcia
etanercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA PRE 50 MG NAPLNENÉ INJEKČNÉ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan sodný; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; glycín, sacharóza, chlorid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné striekačky

12 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné striekačky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2023/004 4 naplnené injekčné striekačky

EU/1/26/2023/005 12 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Fubelv 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK (50 MG NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Fubelv 50 mg injekcia
etanercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA PRE 50 MG NAPLNENÉ INJEKČNÉ PERÁ

1. NÁZOV LIEKU

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere
etanercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené injekčné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: citrónan sodný; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; glycín, sacharóza, chlorid sodný a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

4 naplnené injekčné perá

12 naplnených injekčných pier

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Iné možnosti uchovávania nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Naplnené injekčné perá uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2023/006 4 naplnené injekčné perá
EU/1/26/2023/007 12 naplnených injekčných pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Fubelv 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK (50 MG NAPLNENÉ INJEKČNÉ PERO)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Fubelv 50 mg injekcia
etanercept
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg/1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Fubelv 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke etanercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj Kartú pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Fubelvm a počas liečby Fubelvm.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám a dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy alebo dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fubelv a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fubelv
3. Ako používať Fubelv
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fubelv
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Fubelv a na čo sa používa

Fubelv obsahuje liečivo etanercept.

Fubelv je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Tento liek účinkuje tak, že zmierňuje zápal, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Fubelv použiť pri:

- stredne závažnej až závažnej **reumatoidnej artritíde** (dlhodobá autoimunitná porucha, ktorá primárne postihuje kĺby);
- **psoriatickej artritíde** (typ zápalovej artritídy, ktorý môže ovplyvniť akýkoľvek kĺb v tele);
- závažnej **axiálnej spondyloartritíde** (typ chronickej zápalovej artritídy postihujúcej chrbticu a/alebo sakroiliakálne kĺby) vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** (typ artritídy, ktorá postihuje chrbticu);
- stredne závažnej až závažnej **psoriáze** (vyvýšené, červené, šupinaté škvrny na koži).

Vo všetkých prípadoch sa Fubelv používa obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri **reumatoidnej artritíde** sa Fubelv používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Fubelv spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so **psoriatickou artritídou** s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže tento liek zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov s **mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi** (napr. ruky, zápästia a chodidla), môže tento liek spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov, zapríčinené ochorením.

Fubelv sa tiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých.

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac;
 - psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac.
- Pri artritíde spojennej s entezitídou u pacientov od 12 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná.
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fubelv

Nepoužívajte Fubelv

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti **alergický na etanercept** alebo na ktorúkoľvek z ďalších **zložiek** Fubelv (uvedených v časti 6). Ak sa u vás alebo dieťaťa prejavia alergické reakcie, ako je pocit zovretia hrudníka, sipot, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšie injekcie Fubelv a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom **závažnej infekcie krvi** nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára;
- ak máte vy alebo dieťa **akúkoľvek infekciu**. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Fubelv.

- **Alergická reakcia:** Ak sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac tento liek a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Ak sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu týmto liekom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti opakované infekcie alebo máte cukrovku alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko

infekcie.

- **Infekcie/sledovanie:** Informujte svojho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo u dieťaťa vyvinú príznaky infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite svojmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie po tom, ako ste vy alebo dieťa prestali používať Fubelv.
- **Tuberkulóza:** Keďže u pacientov liečených Fubelvm boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje prejavy a príznaky tuberkulózy pred začatím liečby Fubelvm. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do Karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, či ste vy alebo dieťa niekedy mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia príznaky tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte svojmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo dieťa začnete liečbu týmto liekom. Liečba Fubelvm môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, musíte prestať používať tento liek.
- **Hepatitída C:** Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu týmto liekom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte svojho lekára, ak vy alebo dieťa máte akékoľvek prejavy alebo príznaky ako pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, modriny, krvácanie alebo bledosť. Tieto príznaky môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať ukončenie podávania Fubelv.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Ak vy alebo dieťa máte sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo transverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba týmto liekom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa tento liek musí používať s opatnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete tento liek. Pacienti so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí majú toto ochorenie dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie, ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú tento liek môžu mať vyššie riziko vzniku lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny). U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali etanercept alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako etanercept, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k úmrtiu. U niektorých pacientov užívajúcich Fubelv sa objavila rakovina kože. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní tohto lieku, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Tento liek sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou od alkoholu. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti mali v minulosti problém s nadmerným požívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Tento liek sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy (zriedkavého zápalového ochorenia). Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to svojmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate tento liek.

Deti a dospievajúci

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Fubelv. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas používania tohto lieku. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku, poraďte sa s lekárom.

Fubelv sa nemá používať u detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg.

Fubelv sa nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov alebo u detí s psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Fubelv

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal váš lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vy alebo dieťa **nemáte používať** Fubelv s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Fubelv sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Fubelv počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali etanercept alebo iné podobné lieky (TNF- antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prínos liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Fubelv chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Fubelv počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Fubelv ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Fubelv obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Fubelv

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Fubelv príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Použitie u dospelých

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Váš lekár však môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Fubelv.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne maximálne 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Fubelv a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Fubelv po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu etanerceptu.

Fubelv sa nemá používať u detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg.

K dispozícii sú aj iné lieky obsahujúce etanercept v liekovej forme vhodnej pre deti.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo pri artritíde spojennej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg etanerceptu na kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 25 mg) podávanej dvakrát týždenne alebo 0,8 mg etanerceptu na kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 50 mg) podávanej jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg etanerceptu na kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Fubelv nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Spôsob a cesta podávania

Fubelv sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobné pokyny na prípravu a podanie Fubelv sa nachádzajú v časti 7, „Pokyny na použitie”.

Nemiešajte roztok so žiadnym iným roztokom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni sa má Fubelv používať.

Ak použijete viac Fubelv, ako máte

Ak ste použili viac Fubelv, ako ste mali (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), **okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi**. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Fubelv

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Fubelv

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa vyskytne čokoľvek z nasledujúceho, nepoužívajte viac Fubelv. **Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.**

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, rúk alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov však môže poukazovať na alergickú reakciu na tento liek, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Prejavy **závažnej infekcie**, ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, dýchavičnosťou, triaškou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch;
- Prejavy **poruchy krvi**, ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť;
- Prejavy **poruchy nervového systému**, ako znecitlivenie alebo mravčenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe;
- Prejavy **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo dýchavičnosť počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, dýchavičnosť alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechtov alebo pier;

- Prejavy **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné prejavy budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto prejavy môžu patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži;
- Prejavy **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, vnímanie alebo videnie;
- Prejavy lupusu alebo syndrómu podobného lupusu, ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava;
- Prejavy **zápalu krvných ciev**, ako sú bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť smrteľné). Ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného vyskytne, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky etanerceptu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často, u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie) a bolesť hlavy.
- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
alergické reakcie; horúčka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá), kŕče a bolesť brucha, hnačka, strata hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky črevných problémov).
- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):
závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a sipotu); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a prejavmi a príznakmi podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (príznaky môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť k vzniku pľuzgierov závažného charakteru a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň

metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):
neschopnosť kostnej drene produkovať dôležité krvinky.
- **Neznáme** (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm (zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a slabosť sprevádzaná kožnou vyrážkou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Fubelv

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a naplnenej injekčnej striekačke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnené injekčné striekačky uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Fubelv môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas maximálne 4 týždňov; po tomto čase sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Fubelv sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Fubelv vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Fubelv zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Skontrolujte roztok v injekčnej striekačke. Má byť číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, kontaktujte svojho lekárnika.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fubelv obsahuje

- Liečivo je etanercept. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg alebo 50 mg etanerceptu.
- Ďalšie zložky sú citrónan sodný; dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát; glycín, sacharóza, chlorid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá Fubelv a obsah balenia

Fubelv sa dodáva ako naplnená injekčná striekačka obsahujúca číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý injekčný roztok.

Fubelv 25 mg je dostupný v baleniach po 4, 12 naplnených injekčných striekačiek, v multibalení obsahujúcom 2 balenia po 4 naplnené injekčné striekačky a v multibalení obsahujúcom 2 balenia po 12 naplnených injekčných striekačiek.

Fubelv 50 mg je dostupný v baleniach obsahujúcich 4 alebo 12 naplnených injekčných striekačiek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Pokyny na použitie

Táto časť je rozdelená do nasledujúcich kapitol:

Úvod

Krok 1: Príprava na podanie injekcie

Krok 2: Výber miesta podania injekcie

Krok 3: Injekčné podanie Fubelv

Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si pripraviť a podať injekciu Fubelv. Prečítajte si pokyny na použitie predtým, ako začnete používať Fubelv a zakaždým, keď dostanete novú zásobu liekov na predpis. Môžu sa objaviť nové informácie.

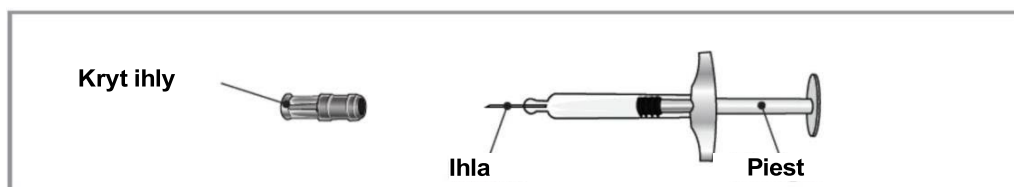
- Nepokúšajte sa podať si injekciu sám, kým vám lekár alebo zdravotná sestra neukážu spôsob podania injekcie.

Tento roztok sa pred podaním nesmie miešať s iným liekom.

Balenie neobsahuje:

- Alkoholom napustený tampón
- Gázový tampón a náplast
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov

Časti zariadenia



Krok 1: Príprava na podanie injekcie

Nájdite si miesto s dobrým osvetlením, čistú a rovnú pracovnú plochu a nachystajte všetky pomôcky, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie.

1. Vyberte balenie obsahujúce naplnené injekčné striekačky z chladničky a položte ho na rovnú pracovnú plochu. Vyberte jednu naplnenú injekčnú striekačku a položte ju na pracovnú plochu. Netraste naplnenou injekčnou striekačkou Fubelv. Škatuľku obsahujúcu zvyšné naplnené injekčné striekačky vložte späť do chladničky.

Pokyny na uchovávanie lieku Fubelv pozrite v časti 5. Ak máte akékoľvek otázky o uchovávaní, kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika pre ďalšie pokyny.

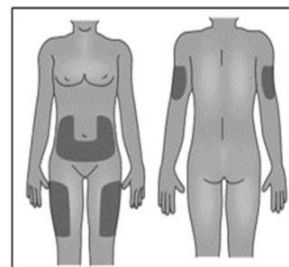
2. Skontrolujte roztok:

- Prezrite si liek cez telo injekčnej striekačky.
 - Liek má byť číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice.
 - Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie.
3. Nechajte liek dosiahnuť izbovú teplotu:
Zo škatuľky uloženej v chladničke vyberte jednu naplnenú injekčnú striekačku a ponechajte ju pri izbovej teplote 15 až 30 minút pred podaním.
Je to dôležité na to, aby sa liek injekčne podával ľahšie a pohodlnejšie.
 - Neodstraňujte kryt ihly, kým nebudete pripravený na podanie injekcie.
 - Na zahriatie injekčnej striekačky nepoužívajte zdroje tepla, ako napríklad mikrovlnná rúra alebo horúca voda.
 4. Pripravte si veci potrebné k podaniu injekcie. To zahŕňa alkoholom napustený tampón a chumáč vaty alebo gázu.
 5. Umyte si ruky mydlom a teplou vodou.

Krok 2: Výber miesta podania injekcie

1. Odporúčajú sa 3 miesta aplikácie: (1) predná strana strednej časti stehien; (2) brucho; a (3) zadná strana hornej časti ramena (pozri obrázok 1). Ak si podávate injekciu do brucha, vyberte miesto minimálne 5 cm vzdialené od pupka. Ak si injekciu podávate sami, nepoužívajte zadnú hornú časť ramena.
2. Pri každom podaní injekcie si zvolte iné miesto. Každá nová injekcia má byť podaná najmenej 3 cm od starého miesta. Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža citlivá, s modrinami, začervenaná alebo tvrdá. Vyhnite sa oblastiam s jazvami alebo striami (môže vám pomôcť, ak si označíte miesto predchádzajúcej injekcie).
3. Ak máte psoriázu, pokúste sa nepodávať injekciu priamo do žiadnych zvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných flákov (“psoriatické kožné lézie”).

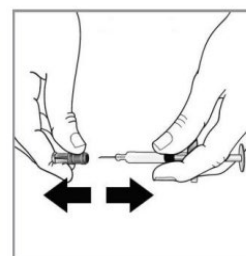
Obrázok 1



Krok 3: Injekčné podanie

1. Vyčistite miesto na podanie injekcie krúživým pohybom s alkoholom napusteným tampónom. **NEDOTÝKAJTE** sa miesta vpichu pred podaním injekcie.
2. Vezmite naplnenú injekčnú striekačku z pracovnej plochy. Odstráňte kryt ihly jeho pevným priamym vytiahnutím z injekčnej striekačky (pozri obrázok 2). **Neotáčajte ani neohýbajte kryt ihly počas jeho odstraňovania, pretože to môže ihlu**
Keď odstránite kryt ihly, na hrote ihly môže byť kvapka tekutiny, to je normálne.

Obrázok 2



Nedotýkajte sa ihly a zabráňte jej dotyku s akoukoľvek inou plochou. Nedotýkajte sa a ani nenarazte do piestu. Mohlo by dôjsť k úniku kvapaliny

3. Keď očistená oblasť kože uschne, jednou rukou vytvorte kožnú riasu a pevne držte. Druhou rukou držte injekčnú striekačku ako ceruzku.

4. Rýchlým, krátkym pohybom pichnete celú ihlu do kožnej riasy pod uhlom medzi 45 ° a 90 ° (pozri obrázok 3). Praxou postupne nájdete uhol, ktorý vám bude najviac vyhovovať. Dávajte pozor, aby ste ihlu nevपichovali do kože príliš pomaly alebo s veľkou silou.

Obrázok 3



5. Keď je ihla úplne vsunutá do kože, uvoľnite pridržiavanú časť kože. Voľnou rukou pridržite injekčnú striekačku pri jej spodnej časti, aby ste ju stabilizovali. Potom zatlačte piest, aby ste pomaly a plynulo injikovali celý roztok (pozri obrázok 4).

Obrázok 4

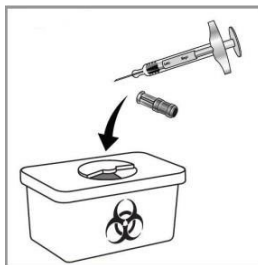


6. Keď je injekčná striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože tak, aby ostala pod rovnakým uhlom, pod akým bola zapichnutá. V mieste vpichu injekcie sa môže objaviť slabé krvácanie. Na 10 sekúnd pritlačte vatový tampón alebo gázu na miesto vpichu injekcie. Netrite miesto podania injekcie. Ak je to potrebné, miesto vpichu injekcie môžete prelepiť.

Krok 4: Likvidácia odpadového materiálu

Naplnená injekčná striekačka je len na jedno použitie. Injekčná striekačka a ihla sa nesmú NIKDY znovu používať. NIKDY nenasadzujte kryt znovu na ihlu. Ihlu a injekčnú striekačku odstráňte podľa inštrukcií svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. (pozri obrázok 5).

Obrázok 5



Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete ďalšie informácie, poraďte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

Písomná informácia pre používateľa

Fubelv 50 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere etanercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj Kartú pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Fubelvm a počas liečby Fubelvm.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám a dieťaťu vo vašej starostlivosti. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy a dieťa, o ktoré sa staráte.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Fubelv a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fubelv
3. Ako používať Fubelv
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Fubelv
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Pokyny na použitie

1. Čo je Fubelv a na čo sa používa

Fubelv obsahuje liečivo etanercept.

Fubelv je liek, ktorý sa vyrába z dvoch ľudských bielkovín. Blokuje aktivitu inej bielkoviny v ľudskom tele, ktorá spôsobuje zápal. Tento liek účinkuje tak, že zmiernuje zápal, ktorý je spojený s určitými ochoreniami.

U dospelých (vo veku 18 a viac rokov) sa môže Fubelv použiť pri:

- stredne závažnej až závažnej **reumatoidnej artritíde** (dlhodobá autoimunitná porucha, ktorá primárne postihuje kĺby);
- **psoriatickej artritíde** (typ zápalovej artritídy, ktorý môže ovplyvniť akýkoľvek kĺb v tele);
- závažnej **axiálnej spondyloartritíde** (typ chronickej zápalovej artritídy postihujúcej chrbticu a/alebo sakroiliakálne kĺby) vrátane **ankylozujúcej spondylitídy** (typ artritídy, ktorá postihuje chrbticu);
- stredne závažnej až závažnej **psoriáze** (vyvýšené, červené, šupinaté škvrny na koži).

Vo všetkých prípadoch sa Fubelv používa obvykle vtedy, keď je bežne používaná liečba nedostatočná alebo pre vás nevhodná.

Pri **reumatoidnej artritíde** sa Fubelv používa obvykle v kombinácii s metotrexátom, hoci sa

môže použiť i samostatne, ak je pre vás liečba metotrexátom nevhodná. Či použitý samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom, môže Fubelv spomaliť poškodenie vašich kĺbov spôsobené reumatoidnou artritídou a zlepšiť vašu schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov so **psoriatickou artritídou** s mnohopočetným postihnutím kĺbov môže tento liek zlepšiť schopnosť vykonávať každodenné aktivity.

U pacientov s **mnohopočetnými symetrickými bolestivými alebo opuchnutými kĺbmi** (napr. ruky, zápästia a chodidla) môže tento liek spomaliť štrukturálne poškodenie týchto kĺbov zapríčinené ochorením.

Fubelv sa tiež predpisuje na liečbu nasledujúcich ochorení u detí a dospelých.

- Pre tie druhy juvenilnej idiopatickej artritídy, keď liečba metotrexátom nebola dostatočne účinná alebo nie je pre nich vhodná:
 - Polyartritída (s pozitívnym alebo negatívnym reumatoidným faktorom) a rozšírená oligoartritída u pacientov od 2 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac
 - Psoriatická artritída u pacientov od 12 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac
- Pri artritíde spojennej s entezitídou u pacientov od 12 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac, kde všeobecne používaná liečba nebola dostatočne účinná alebo nebola pre nich vhodná.
- Závažná psoriáza u pacientov vo veku od 6 rokov a s telesnou hmotnosťou 62,5 kg a viac, ktorí nedostatočne odpovedali na fototerapiu (alebo ju nemôžu používať) alebo inú systémovú liečbu.

2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Fubelv

Nepoužívajte Fubelv

- ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti **alergický na etanercept** alebo na ktorúkoľvek z ďalších **zložiek Fubelv** (uvedených v časti 6). Ak sa u vás alebo dieťaťa prejavia alergické reakcie, akými sú pocit zovretia hrudníka, sipot, závraty alebo vyrážku, nepodávajte si ďalšie injekcie Nepexta a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- ak vy alebo dieťa máte alebo ste ohrozený rozvojom **závažnej infekcie krvi** nazývanej sepsa. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára;
- ak máte vy alebo dieťa **akúkoľvek infekciu**. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete používať Fubelv.

- **Alergická reakcia:** Ak sa u vás alebo u dieťaťa prejaví alergická reakcia ako je ťažoba na hrudníku, dýchavičnosť, závrat alebo vyrážka, nepodávajte si viac tento liek a okamžite kontaktujte svojho lekára.
- **Infekcie/chirurgický výkon:** Ak sa u vás alebo dieťaťa rozvíja nová infekcia alebo sa vy alebo dieťa chystáte na nejaký väčší chirurgický zákrok, váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu týmto liekom.
- **Infekcie/diabetes:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti

opakované infekcie alebo máte cukrovku alebo existujú iné okolnosti, ktoré zvyšujú riziko infekcie.

- **Infekcie/sledovanie:** Informujte svojho lekára o každej nedávnej ceste mimo Európy. Ak sa u vás alebo u dieťaťa vyvinú príznaky infekcie ako horúčka, triaška alebo kašeľ, oznámte to okamžite svojmu lekárovi. Váš lekár sa môže rozhodnúť pokračovať v sledovaní vás alebo dieťaťa kvôli príznakom infekcie po tom, ako ste vy alebo dieťa prestali používať Fubelv.
- **Tuberkulóza:** Keďže u pacientov liečených Fubelvm boli hlásené prípady tuberkulózy, váš lekár skontroluje prejavy a príznaky tuberkulózy pred začatím liečby Fubelvm. To môže zahŕňať podrobnú anamnézu, RTG hrudníka a tuberkulínový test. Vykonanie týchto testov má byť zaznamenané do Karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, či ste vy alebo dieťa niekedy mali tuberkulózu alebo či ste boli v blízkom kontakte s niekým, ktomu tuberkulózu. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia príznaky tuberkulózy (ako pretrvávajúci kašeľ, strata hmotnosti, vysilenosť, mierne zvýšená teplota) alebo inej infekcie, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- **Hepatitída B:** Povedzte svojmu lekárovi, že vy alebo dieťa máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B. Váš lekár má vykonať test na prítomnosť hepatitídy B predtým, ako vy alebo dieťa začnete liečbu týmto liekom. Liečba Fubelvm môže viesť k reaktivácii hepatitídy B u pacientov, ktorí boli predtým infikovaní vírusom hepatitídy B. Ak sa to stane, musíte prestať používať tento liek.
- **Hepatitída C:** Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte hepatitídu C. Váš lekár možno bude chcieť sledovať liečbu týmto liekom v prípade, ak sa infekcia zhorší.
- **Poruchy krvi:** Ihneď vyhľadajte svojho lekára, ak vy alebo dieťa máte akékoľvek prejavy alebo príznaky ako pretrvávajúca horúčka, bolesť hrdla, modriny, krvácanie alebo bledosť. Tieto príznaky môžu poukazovať na existenciu potenciálne život ohrozujúcej poruchy krvi, ktorá si môže vyžadovať ukončenie podávania Fubelv.
- **Nervový systém a poruchy očí:** Ak vy alebo dieťa máte sclerosis multiplex, neuritis n. optici (zápal zrakového nervu) alebo transverzálnu myelitídu (zápal miechy), oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je liečba týmto liekom vhodná.
- **Kongestívne zlyhanie srdca:** Informujte svojho lekára, ak ste vy alebo dieťa mali v minulosti kongestívne zlyhanie srdca, pretože za týchto okolností sa tento liek musí používať s opatrnosťou.
- **Rakovina:** Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ krvného zhubného nádoru) alebo akýkoľvek iný zhubný nádor predtým, ako dostanete tento liek. Pacienti so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí majú toto ochorenie dlhšiu dobu, môžu mať riziko pre vznik lymfómu vyššie ako je priemer. Deti a dospelí, ktorí užívajú tento liek môžu mať vyššie riziko lymfómu alebo iného zhubného nádoru (rakoviny). U niektorých detských alebo dospievajúcich pacientov, ktorí dostávali etanercept alebo lieky s podobným mechanizmom účinku ako etanercept, sa vyvinuli zhubné nádory vrátane neobvyklých typov, ktoré niekedy viedli k smrti. U niektorých pacientov užívajúcich Fubelv sa objavila rakovina kože. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo dieťaťa objaví akákoľvek zmena vzhľadu kože alebo výrastky na koži.
- **Kiahne:** Ak ste vy alebo dieťa vystavený nákaze kiahní pri používaní tohto lieku, oznámte to svojmu lekárovi. Váš lekár rozhodne, či je vhodná preventívna liečba kiahní.
- **Alkoholová závislosť:** Tento liek sa nemá používať na liečbu hepatitídy, ktorá bola vyvolaná závislosťou od alkoholu. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti mali v minulosti problém s nadmerným požívaním alkoholu.
- **Wegenerova granulomatóza:** Tento liek sa neodporúča používať na liečbu Wegenerovej granulomatózy (zriedkavého zápalového ochorenia). Ak vy alebo dieťa vo vašej starostlivosti máte Wegenerovu granulomatózu, povedzte to svojmu lekárovi.
- **Antidiabetické lieky (lieky na liečbu cukrovky):** Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo dieťa máte cukrovku alebo užívate lieky na liečbu cukrovky. Váš lekár môže rozhodnúť, či vy alebo dieťa potrebujete menej antidiabetických liekov, pokiaľ používate tento liek.

Deti a dospievajúci

- **Očkovanie:** Ak je to možné, u detí sa majú vykonať všetky očkovania predpísané pre daný vek, pred začatím užívania Fubelv. Niektoré očkovacie látky, akou je napríklad perorálna polio vakcína sa nemajú podávať počas používania tohto lieku. Skôr než vy alebo dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku, poraďte sa s lekárom.

Fubelv sa nemá používať u detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg.

Fubelv sa nemá používať u detí s polyartritídou alebo rozšírenou oligoartritídou mladších ako 2 roky alebo u detí s artritídou spojenou s entezitídou alebo psoriatickou artritídou mladších ako 12 rokov alebo u detí s psoriázou mladších ako 6 rokov.

Iné lieky a Fubelv

Ak teraz vy alebo dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane sulfasalazínu), aj tie, ktoré vám nepredpísal váš lekár, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Vy alebo dieťa **nemáte používať** Fubelv s liekmi, ktoré obsahujú ako liečivo anakinru alebo abatacept.

Tehotenstvo a dojčenie

Fubelv sa má počas tehotenstva používať len ak je to jednoznačne potrebné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak ste dostávali Fubelv počas tehotenstva, vaše dieťa môže byť vystavené vyššiemu riziku vzniku infekcie. Navyše, v jednej štúdii sa zistilo viac vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva v porovnaní s matkami, ktoré nedostávali etanercept alebo iné podobné lieky (TNF- antagonisty), ale žiadne konkrétne formy vrodených chýb sa nehlásili. V ďalšej štúdii sa nezistilo žiadne zvýšené riziko vrodených chýb, keď matka dostávala etanercept počas tehotenstva. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či prínos liečby prevažuje nad možným rizikom pre vaše dieťa.

Ak počas liečby Fubelv chcete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Je dôležité, aby ste lekárovi svojho dieťaťa alebo iným zdravotníckym pracovníkom povedali o používaní Fubelv počas tehotenstva a dojčenia predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Fubelv ovplyvní schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Fubelv obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3 Ako používať Fubelv

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte pocit, že je účinok Fubelv príliš silný alebo veľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Použitie u dospelých

Reumatoidná artritída, psoriatická artritída a axiálna spondyloartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka je 25 mg podávaná dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne ako injekcia pod kožu. Váš lekár však môže stanoviť alternatívnu frekvenciu podávania Fubelv.

Psoriáza s plakmi

Zvyčajná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Alternatívne možno podávať 50 mg dvakrát týždenne maximálne 12 týždňov, následne dávky 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne.

Váš lekár na základe vašej odpovede rozhodne, ako dlho máte používať Fubelv a či je potrebná opakovaná liečba. Ak Fubelv po 12 týždňoch nemá účinok na váš stav, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Použitie u detí a dospievajúcich

Dávka a frekvencia podávania pre dieťa alebo dospievajúceho bude závisieť od telesnej hmotnosti a ochorenia. Váš lekár určí správnu dávku pre dieťa a predpíše primeranú silu etanerceptu.

Fubelv sa nemá používať u detí a dospievajúcich s hmotnosťou nižšou ako 62,5 kg.

K dispozícii sú aj iné lieky obsahujúce etanercept v liekovej forme vhodnej pre deti.

Zvyčajná dávka pri polyartritíde alebo rozšírenej oligoartritíde u pacientov od 2 rokov alebo pri artritíde spojennej s entezitídou alebo psoriatickej artritíde u pacientov od 12 rokov je 0,4 mg etanerceptu na kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 25 mg) podávanej dvakrát týždenne alebo 0,8 mg etanerceptu na kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 50 mg) podávanej jedenkrát týždenne.

Zvyčajná dávka pri psoriáze u pacientov vo veku od 6 rokov je 0,8 mg etanerceptu na kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej dávky 50 mg) a má sa podávať jedenkrát týždenne. Ak Fubelv nemá po 12 týždňoch na stav dieťaťa žiaden účinok, váš lekár vám môže povedať, aby ste prestali používať tento liek.

Spôsob a cesta podávania

Fubelv sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobné pokyny na prípravu a podanie Fubelv sa nachádzajú v časti 7, „Pokyny na použitie“.

Nemiešajte roztok so žiadnym iným roztokom.

Aby ste nezabudli, zapíšte si do zápisníka, v ktorých dňoch v týždni sa má Fubelv používať.

Ak použijete viac Fubelv, ako máte

Ak ste použili viac Fubelv, ako ste mali (buď podaním väčšieho množstva pri jednej príležitosti alebo príliš častým používaním), **okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi**. Vždy majte pri sebe vonkajší obal lieku, aj keď je prázdny.

Ak zabudnete použiť Fubelv

Ak zabudnete na injekciu, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ nemáte nasledujúci deň dostať ďalšiu dávku, v tom prípade nepodávajte vynechanú dávku. Potom pokračujte v podávaní lieku v obvyklých dňoch. Ak si spomeniete na vynechanú dávku až v deň, kedy máte dostať ďalšiu dávku, nepoužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky v jeden deň), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Fubelv

Vaše príznaky sa po prerušení môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4 Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Alergické reakcie

Ak sa vyskytne čokoľvek z nasledujúceho, nepoužívajte viac Fubelv. **Okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.**

- Problémy pri prehltaní alebo dýchaní
- Opuch tváre, krku, rúk alebo chodidiel
- Pocit nervozity alebo úzkosti, pocity chvenia, náhle začervenanie kože a/alebo návaly tepla
- Závažná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia)

Závažné alergické reakcie sú zriedkavé. Ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov však môže poukazovať na alergickú reakciu na tento liek, preto okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho, vy alebo dieťa možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

- Prejavy **závažnej infekcie**, ako vysoká horúčka, ktorá môže byť spojená s kašľom, dýchavičnosťou, triaškou, slabosťou alebo horúca, červená, citlivá, bolestivá oblasť na koži alebo kĺboch;
- Prejavy **poruchy krvi**, ako krvácanie, vznik modriny alebo bledosť;
- Prejavy **poruchy nervového systému**, ako znecitlivenie alebo mravčenie, zmeny zraku, bolesť očí alebo vznik slabosti v ruke alebo nohe;
- Prejavy **zlyhania srdca** alebo **zhoršenia zlyhania srdca** ako slabosť alebo dýchavičnosť

počas aktivity, opuch členkov, pocit plnosti v krku alebo bruchu, dýchavičnosť alebo kašeľ v noci, modrastá farba nechťov alebo pier;

- Prejavy **zhubných nádorových ochorení**: zhubné nádorové ochorenia môžu postihnúť ktorúkoľvek časť tela vrátane kože a krvi a možné príznaky budú závisieť od druhu a miesta výskytu zhubného nádorového ochorenia. Medzi tieto prejavy môžu patriť úbytok hmotnosti, horúčka, opuch (s bolesťou alebo bez nej), pretrvávajúci kašeľ, prítomnosť hrčiek alebo výrastkov na koži;
- Prejavy **autoimunitných reakcií** (kde sa vytvárajú protilátky, ktoré môžu poškodiť zdravé tkanivá), napr. bolesť, svrbenie, slabosť a abnormálne dýchanie, myslenie, vnímanie alebo videnie;
- Prejavy lupusu alebo syndrómu podobného lupusu, ako zmeny hmotnosti, pretrvávajúca vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo svalov alebo únava;
- Prejavy zápalu krvných ciev, ako sú bolesť, horúčka, začervenanie alebo zvýšenie teploty kože alebo svrbenie.

Tieto sú zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky, ale závažné stavy (niektoré z nich môžu zriedkavo byť smrteľné). Ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného vyskytne, okamžite to oznámte lekárovi alebo navštívte pohotovosť v najbližšej nemocnici.

Nižšie sú uvedené známe vedľajšie účinky etanerceptu v skupinách so znižujúcou sa frekvenciou:

- **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):
infekcie (vrátane nádchy, sinusitídy, bronchitídy, infekcií močového traktu a infekcií kože); reakcie v mieste podania injekcie (vrátane krvácania, vzniku modriny, začervenania, svrbenia, bolesti a opuchu) (tie sa po prvom mesiaci liečby nevyskytujú tak často, u niektorých pacientov sa vyskytla reakcia v mieste nedávneho podania injekcie); a bolesť hlavy.
- **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
alergické reakcie; horúčka; vyrážka; svrbenie; protilátky proti normálnym tkanivám (vznik autoprotilátok).
- **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):
závažné infekcie (vrátane zápalu pľúc, hlbokých infekcií kože, infekcií kĺbov, infekcie krvi a infekcií na rôznych miestach); zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania; nízky počet červených krviniek, nízky počet bielych krviniek, nízky počet neutrofilov (typ bielych krviniek); nízky počet krvných doštičiek; rakovina kože (okrem melanómov); lokalizovaný opuch kože (angioedém); žihľavka (vyvýšené fliačky červenej alebo bledej kože, ktoré často svrbia); zápal očí; psoriáza (nová alebo jej zhoršenie); zápal krvných ciev postihujúci rozličné orgány; zvýšené hodnoty pečeňových testov (u pacientov, ktorí tiež dostávajú liečbu metotrexátom, je frekvencia zvýšených pečeňových testov častá), kŕče a bolesť brucha, hnačka, strata hmotnosti alebo krv v stolici (príznaky črevných problémov).
- **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):
závažné alergické reakcie (vrátane závažného lokalizovaného opuchu kože a sipotu); lymfóm (typ krvného zhubného nádoru); leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň); melanóm (typ rakoviny kože); kombinovaný nízky počet krvných doštičiek, červených a bielych krviniek; poruchy nervového systému (so závažnou svalovou slabosťou a prejavmi a príznakmi podobnými skleróze multiplex alebo zápalu očných nervov alebo zápalu miechy); tuberkulóza; novovzniknuté kongestívne zlyhanie srdca; záchvaty; lupus alebo syndróm podobný lupusu (príznaky môžu zahŕňať pretrvávajúcu vyrážku, horúčku, bolesť kĺbov a únavu); kožná vyrážka, ktorá môže viesť

k vzniku pľuzgierov závažného charakteru a olupovaniu kože; lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), zápal pečene vyvolaný poruchou vlastného imunitného systému (autoimunitná hepatitída; u pacientov liečených zároveň metotrexátom je frekvencia menej častá); imunitné ochorenie, ktoré môže postihnúť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (sarkoidóza); zápal alebo zjazvenie pľúc (u pacientov zároveň liečených metotrexátom je frekvencia zápalu alebo zjazvenia pľúc menej častá); poškodenie drobných filtrov vo vnútri obličiek, ktoré vedie k nedostatočnému fungovaniu obličiek (glomerulonefritída).

- **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):
zlyhanie kostnej drene produkovať dôležité krvinky.
- **Neznáme** (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):
karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože); Kaposiho sarkóm (zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži); nadmerná aktivácia bielych krviniek v súvislosti so zápalom (syndróm aktivácie makrofágov), opätovný výskyt hepatitídy B (infekcia pečene); zhoršenie ochorenia nazývaného dermatomyozitída (zápal svalov a slabosť sprevádzaná kožnou vyrážkou).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky a ich frekvencie pozorované u detí a dospievajúcich sú podobné vyššie opísaným vedľajším účinkom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5 Ako uchovávať Fubelv

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a naplnenom injekčnom pere po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnené perá uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Po vybratí naplneného pera z chladničky **počkajte približne 30 minút, aby mohol roztok Fubelv v naplnenom injekčnom pere dosiahnuť izbovú teplotu**. Neohrievajte ho žiadnym iným spôsobom. Použite ihneď.

Fubelv môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas maximálne 4 týždňov; po tomto čase sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Fubelv sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Odporúča sa, aby ste si zaznamenali dátum, kedy ste Fubelv vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má Fubelv

zlikvidovať (nie viac ako štyri týždne po vybratí z chladničky).

Skontrolujte roztok v pere. Má byť číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice. Tento vzhľad je normálny. Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie. Ak máte obavu týkajúcu sa vzhľadu roztoku, kontaktujte svojho lekárnik.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6 Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Fubelv obsahuje

- Liečivo je etanercept. Každé naplnené injekčné pero obsahuje 50 mg etanerceptu.
- Ďalšie zložky sú citrónan sodný, dihydrogenfosforečnan sodný, dihydrát, glycín, sacharóza, chlorid sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá Fubelv a obsah balenia

Fubelv sa dodáva ako injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere obsahujúci číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý roztok.

Fubelv je dostupné v baleniach obsahujúcich 4 alebo 12 naplnených injekčných pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>.

7 Pokyny na použitie

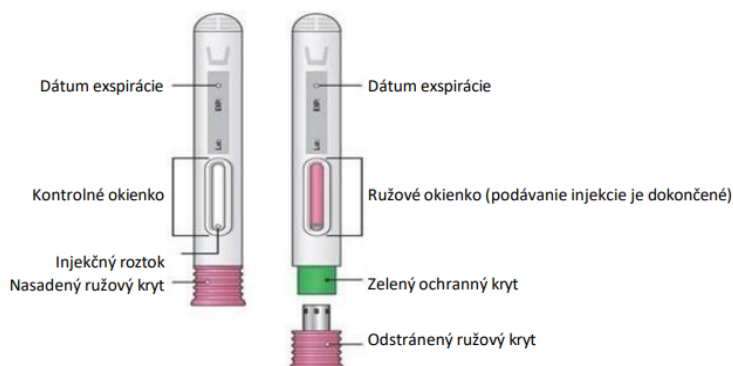
Prečítajte si pokyny na použitie predtým, ako začnete používať Fubelv a zakaždým, keď dostanete novú zásobu liekov na predpis. Môžu sa objaviť nové informácie.

- Nepokúšajte sa podať si injekciu sám, kým vám lekár alebo zdravotná sestra neukáže spôsob podania injekcie.

Balenie neobsahuje:

- Alkoholom napustený tampón
- Gázový tampón a náplasť
- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov

Časti zariadenia



A. Príprava na injekciu

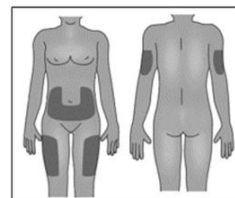
Nájdite si miesto s dobrým osvetlením, čistú a rovnú pracovnú plochu a nachystajte si všetky materiály, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie.

1. Vyberte balenie Nepexta obsahujúce naplnené injekčné perá z chladničky a položte ho na rovnú pracovnú plochu. Vyberte jedno naplnené injekčné pero a položte ho na pracovnú plochu. Netraste naplneným injekčným perom. Škatuľku obsahujúcu zvyšné naplnené injekčné perá vložte späť do chladničky. Nikdy nenasadzujte kryt znovu na ihlu.

Pokyny na uchovávanie lieku Fubelv pozri v časti 5. Ak máte akékoľvek otázky o uchovávaní, kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika pre ďalšie pokyny.

- Nepoužívajte naplnené injekčné pero, ak je po dátume expirácie.
- Nepoužívajte naplnené injekčné pero, ak spadlo na tvrdý povrch (komponenty vo vnútri naplneného pera sa môžu rozbiť).

- Nepoužívajte naplnené injekčné pero, ak chýba kryt ihly alebo ak je kryt ihly chybné pripevnený.
2. Skontrolujte roztok:
Prezrite liek cez kontrolné okienko.
- Liek má byť číry až opaleskujúci, bezfarebný až žltý a môže obsahovať malé biele alebo takmer priesvitné bielkovinové častice.
 - Roztok nepoužívajte ak je zafarbený, zakalený alebo ak sú prítomné častice, ktoré sa líšia od častíc opísaných vyššie.
3. Nechajte liek dosiahnuť izbovú teplotu:
Zo škatuľky uloženej v chladničke vyberte jedno naplnené injekčné pero a ponechajte ho pri izbovej teplote najmenej 30 minút pred podaním.
Je to dôležité na to, aby sa liek injekčne podával ľahšie a pohodlnejšie.
- Neodstraňujte kryt ihly, kým nebudete pripravený na podanie injekcie.
 - Nepoužívajte na zahriatie Nepexta zdroje tepla ako je napríklad mikrovlnnú rúru alebo horúcu vodu.
4. Výber miesta podania injekcie:
Naplnené injekčné pero je určené na subkutánne podanie (pod kožu). Má sa podať do stehna, brucha alebo zadnej strany vrchnej časti ramena (pozri obrázok vpravo).
Pri každom podaní injekcie si zvolte iné miesto.



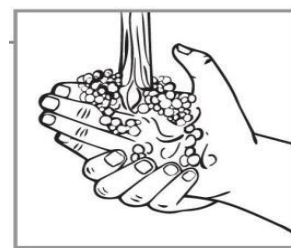
Ak si podávate injekciu do brucha, vyberte miesto minimálne 5 cm vzdialené od pupka.

- Nepodávajte injekciu do oblastí, kde je koža začervenaná, tvrdá, s modrinami alebo citlivá.
- Vyhňte sa oblastiam s jazvami alebo striami.
- Ak máte psoriázu, pokúste sa nepodávať injekciu priamo do žiadnych zvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných flákov alebo lézií.

B. Injekčné podanie :

Krok 1

Umyte si ruky mydlom a vodou

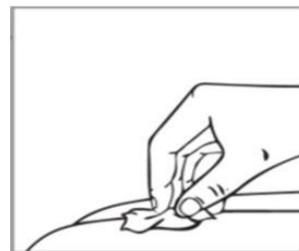


Krok 2:

Utrite pokožku na vybranom mieste podania injekcie alkoholom napusteným tampónom.

Pozri časť „4. Výber miesta podania injekcie“ s pokynmi ako vybrať miesto podania injekcie.

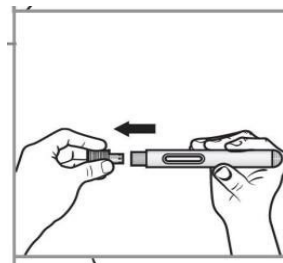
- Nedotýkajte sa tejto oblasti pred podaním injekcie.



Krok 3:

Priamym pohybom odstráňte kryt ihly a vyhoďte ho do koša alebo do nádoby na ostré predmety.

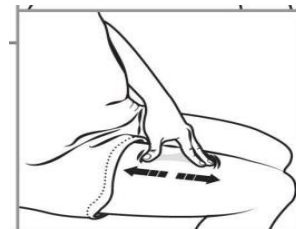
- Neotáčajte ani neohýbajte kryt ihly počas sťahovania, pretože to môže ihlu poškodiť.
- Nikdy nenasadzujte kryt znovu na ihlu.



Krok 4:

Jemne natiahnite kožu v oblasti očisteného miesta podania injekcie. Umiestnite naplnené injekčné pero približne do 90 ° uhla ku koži.

- Nezovierajte kožu.
- Natiahnutie kože vytvorí pevný povrch.



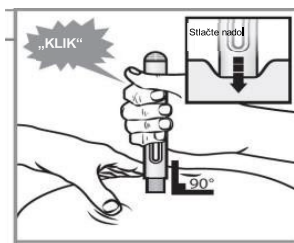
Krok 5:

Pevne stlačte naplnené injekčné pero smerom nadol do miesta podania injekcie a začnite podávať injekciu.

Keď sa začne podávať injekcia, pomôcka „klikne“.

Stále držte naplnené injekčné pero pevne pritlačené k miestu podania injekcie.

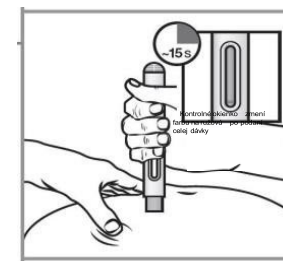
Pomôcka „klikne“ po druhýkrát.



Krok 6:

Po druhom „kliknutí“ pomaly napočítajte do 15, aby sa zaručilo podanie celej injekčnej dávky.

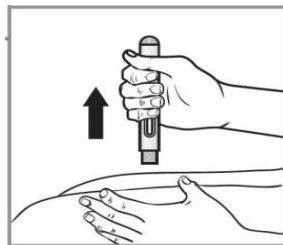
- Neuvoľňujte tlak na miesto podania injekcie pred dokončením injekcie.
- Nehýbte naplneným injekčným perom počas podávania injekcie.



Krok 7:

Vytiahnite prázdne pero z kože. Ochranný kryt úplne zakryje ihlu.

Skontrolovaním ružového piesta v okienku sa uistíte, či bola podaná celá dávka



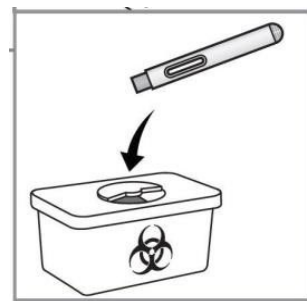
Likvidácia odpadového materiálu:

Zlikvidujte použité pero vyhodením do nádoby určenej na likvidáciu ostrých predmetov.

U svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti si overte, ako správne zlikvidovať naplnenú nádobu na ostré predmety.

Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov si môžete kúpiť v lekární.

- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov nevyhadzujte do odpadkového koša v domácnosti.
- Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov nerecyklujte.



- Nádobu na likvidáciu ostrých predmetov vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

C. Ošetrovanie miesta podania injekcie

Ak po injekcii dôjde ku krvácaniu z miesta podania injekcie, na kožu pritlačte gázu.

- Netrite miesto podania injekcie.

Ak je to potrebné, prekryte miesto podania injekcie náplastou.

Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete ďalšie informácie, poradte sa so svojim lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.