ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fubelv 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fubelv 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.

Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 50 mg etanerceptu.

Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór jest przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego, a jego wartość pH wynosi 6,3 ± 0,2. Osmolalność roztworu wynosi 310 ± 30 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy Fubelv w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Produkt leczniczy Fubelv może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji

metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Produkt leczniczy Fubelv jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Produkt leczniczy Fubelv stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował, wykazane w badaniu rentgenowskim, spowolnienie postępu uszkodzenia struktury stawów oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na leczenie konwencjonalne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów łuszczycowym zapaleniem stawów oraz potwierdzone w badaniu rentgenowskim spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) i (lub) zmianami w badaniu obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia bądź wykazują brak tolerancji na inne rodzaje leczenia układowego, włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlanie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie przewlekłej, ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe bądź fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Fubelv powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Fubelv powinni otrzymać „Kartę dla Pacjenta".

Produkt leczniczy Fubelv jest dostępny w mocach 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecaną dawką etanerceptu jest dawka 25 mg podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, bezpieczeństwo i skuteczność wykazywała dawka 50 mg podawana raz w tygodniu (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych
Zalecaną dawką jest 25 mg etanerceptu podawanego dwa razy w tygodniu lub dawka 50 mg podawana raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zalecaną dawką jest 25 mg etanerceptu podawanego dwa razy w tygodniu lub dawka 50 mg podawana raz w tygodniu. Alternatywnie można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Fubelv należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po upływie 12 tygodni, leczenie należy przerwać. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Fubelv, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące czasu trwania leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg podawaną raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby dostosowania dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18–64 lat.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Fubelv jest dostępny wyłącznie w ampułkostrzykawce zawierającej dawkę 25 mg, ampułkostrzykawce zawierającej dawkę 50 mg oraz wstrzykiwaczu zawierającym dawkę 50 mg.

W związku z tym nie jest możliwe podawanie produktu leczniczego Fubelv dzieciom i młodzieży wymagającym stosowania dawki mniejszej niż całkowita dawka 25 mg lub 50 mg. Dzieci i młodzież, w przypadku których konieczne jest stosowanie dawki innej niż pełne 25 mg lub 50 mg, nie powinny otrzymywać produktu Fubelv. Jeśli konieczne jest podanie innej dawki produktu Fubelv, należy stosować inne dostępne produkty zawierające etanercept w wymaganej dawce.

U dzieci i młodzieży dawkowanie etanerceptu zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą otrzymać produkt w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub wstrzykiwaczu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etanerceptu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3-4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

W przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg bardziej odpowiedni może być produkt dostępny w fiolce zawierającej dawkę 10 mg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi po upływie 12 tygodni, leczenie należy przerwać.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Fubelv, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące czasu trwania leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fubelv podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).
Obszerna instrukcja dotycząca podawania produktu znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia". Szczegółowa instrukcja dotycząca niezamierzonego dawkowania lub zmian w schemacie dawkowania, w tym pominiętych dawek, znajduje się w punkcie 3 ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpienia posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Fubelv u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjentów należy zbadać, czy nie występują u nich ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia produktem Fubelv, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godzin (zakres: 7–300 godzin).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych, listeriozy oraz legionelozy u pacjentów leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8).
Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby, wirusy i pasożyty (w tym pierwotniaki). W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Fubelv, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Fubelv należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Fubelv u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niewłaściwie kontrolowana cukrzyca.

Gruźlica

Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami, u pacjentów leczonych etanerceptem.

Przed rozpoczęciem podawania leku Fubelv należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem

zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w „Karcie dla Pacjenta”. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Fubelv w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”) należy podjąć jej leczenie zgodnie z lokalnymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania produktu Fubelv. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Fubelv.

W trakcie leczenia produktem Fubelv lub po jego zakończeniu wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót zapalenia wątroby typu B

Zgłaszano przypadki nawrotu zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i jednocześnie otrzymywali produkty lecznicze będące antagonistami TNF, w tym etanercept. Obejmuje to zgłoszenia o reaktywacji zapalenia wątroby typu B u pacjentów mających dodatni wynik anty-HBc, ale ujemny HBsAg. Przed rozpoczęciem terapiiz użyciem produktu Fubelv pacjenci powinni zostać poddaniu testowi w celu wykluczenia zakażenia wirusem HBV. W przypadku dodatniego wyniku testu na zakażenie HBV zalecana jest konsultacja z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu zapalenia wątroby typu B. W przypadku podawania produktu Fubelv takim pacjentom należy obserwować ich w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia wirusem HBV podczas terapii i przez kilka tygodni po jej zakończeniu. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów zakażonych wirusem HBV za pomocą terapii przeciwwirusowej podczas jednoczesnego podawania antagonisty TNF. U pacjentów zakażonych wirusem HBV należy przerwać podawanie produktu Fubelv i rozpocząć skuteczną terapię przeciwwirusową z odpowiednim leczeniem wspomagającym.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C

Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano etanercept. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Fubelv u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne stosowanie anakinry

Równoczesne podawanie etanerceptu i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii etanerceptem. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Fubelv i anakinry nie jest zalecane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu skutkowało

zwiększoną ilością przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne związane z podawaniem etanerceptu były zgłaszane często. Odnotowane reakcje alergiczne obejmowały obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej leczenie produktem Fubelv należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja

Białko TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (w tym etanerceptem) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Fubelv, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania etanerceptu u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym raka piersi, płuc, chłoniaka) (patrz punkt 4.8).

W kontrolowanych badaniach klinicznych z antagonistami TNF w grupie pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po zakończeniu badania u pacjentów otrzymujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF, w tym etanerceptem (rozpoczęcie terapii w wieku ≤18 lat). Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadko występujące nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym etanerceptem, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC). Po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkla u pacjentów otrzymujących etanercept. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.

Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych zaobserwowano większą liczbę przypadków nieczerniakowego raka skóry u pacjentów otrzymujących etanercept niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z leczeniem produktem Fubelv. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym etanercept. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących etanercept wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie mniejsze i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi etanerceptu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał

Leczenie produktem Fubelv może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne

U pacjentów leczonych etanerceptem obserwowano występowanie rzadko przypadków pancytopenii i bardzo rzadko przypadków niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzących do zgonu. U pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Fubelv. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Fubelv oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji należy odstawić produkt Fubelv.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano rzadko zgłaszane przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów

leczonych etanerceptem (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna oraz wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia etanerceptem u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując produkt Fubelv pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie bądź pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwoju zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone

Kontrolowane badanie kliniczne trwające dwa lata z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, dotyczące jednoczesnego stosowania etanerceptu i metotreksatu, nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa etanerceptu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których etanercept i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

Nie oceniano stosowania etanerceptu w skojarzeniu z innymi rodzajami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z danych farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawki etanerceptu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby; doświadczenie kliniczne ze stosowaniem etanerceptu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca (zastoinowa niewydolność krążenia)

Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Fubelv pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu u osób przyjmujących etanercept obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Zgłaszano również rzadko przypadki (<0,1%) nowo rozpoznanej zastoinowej niewydolności serca, w tym u pacjentów bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Niektórzy z tych pacjentów byli w wieku poniżej 50 lat. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie etanerceptu w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały zakończone wcześniej z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych etanerceptem.

Alkoholowe zapalenie wątroby

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano etanercept lub placebo, etanercept nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych etanerceptem po6 miesiącach był znacznie większy. W związku z tym nie należy stosować produktu Fubelv w leczeniu pacjentów z alkoholowym zapaleniem wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność,

stosując produkt Fubelv u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera

W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych etanerceptem średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności etanerceptu w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów złośliwych różnego rodzaju była znacznie większa u pacjentów leczonych etanerceptem niż w grupie kontrolnej. Produkt Fubelv nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą

Po rozpoczęciu leczenia etanerceptem u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki leków przeciwcukrzycowych u niektórych pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa przyjmującymi etanercept nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i więcej, a pacjentami młodszymi. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność, zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby dzieci i młodzież poddano wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia etanerceptem (patrz powyżej: Szczepienia).

Produkt leczniczy Fubelv zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry

U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie etanercept i anakinrę, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko etanerceptem lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Ponadto w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych etanerceptem i anakinrą zaobserwowano większy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami

leczonymi etanerceptem (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania etanerceptu oraz anakinry i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie etanerceptu i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano etanercept, u pacjentów w grupie, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko etanercept lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji

W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania etanerceptu z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Fubelv oraz przez trzy tygodnie po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Wpływ etanerceptu na wyniki ciąży badano w ramach dwóch kohortowych badań obserwacyjnych. W badaniu obserwacyjnym porównującym ciąże narażone w trakcie pierwszego trymestru na etanercept (n<370) z ciążami nienarażonymi na etanercept lub innych antagonistów TNF (n=164) zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich wad wrodzonych (skorygowany iloraz szans: 2,4; 95% CI: 1,0–5,5). Rodzaje zgłaszanych ciężkich wad wrodzonych były zgodne z najczęściej zgłaszanymi w populacji ogólnej i nie zidentyfikowano żadnego wzorca takich nieprawidłowości. Nie zaobserwowano zmiany odsetka samoistnych poronień, porodów martwych płodów ani niewielkich wad wrodzonych. W innym międzynarodowym badaniu obserwacyjnym o charakterze rejestrowym, porównującym ryzyko wystąpienia nieprawidłowych wyników ciąży u kobiet narażonych na etanercept w okresie pierwszych 90 dni ciąży (n=425) oraz u kobiet narażonych na leki inne niż biologiczne (n=3497) nie

zaobserwowano zwiększonego ryzyka występowania ciężkich wad wrodzonych (nieskorygowany iloraz szans [OR]: 1,22; 95% CI: 0,79-1,90; skorygowany OR=0,96, 95% CI: 0,58-1,60 po skorygowaniu względem kraju, choroby matki, liczby porodów, wieku matki oraz palenia wyrobów tytoniowych we wczesnym okresie ciąży). W badaniu tym nie wykazano również zwiększonego ryzyka wystąpienia niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, porodu martwego płodu ani zakażeń w pierwszym roku życia u dzieci urodzonych przez kobiety narażone na etanercept w okresie ciąży. Lek Fubelv należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Etanercept przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone w trakcie ciąży etanerceptem. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane, jednak niemowlęta mogą być narażone na zwiększone ryzyko zakażeń. Zasadniczo nie zaleca się podawania żywych szczepionek niemowlętom do 16 tygodni po ostatniej dawce produktu leczniczego Fubelv przyjętej przez matkę.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów po podaniu podskórnym etanercept przenikał do mleka i był wykrywany w surowicy młodych szczurów. Ograniczone dane z opublikowanego piśmiennictwa wskazują, że niewielkie stężenia etanerceptu są wykrywalne w mleku ludzkim. Można rozważyć stosowanie etanerceptu podczas karmienia piersią, z uwagi na korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Chociaż oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa u niemowląt karmionych piersią będzie mała, ponieważ etanercept jest w znacznym stopniu rozkładany w przewodzie pokarmowym, dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące ekspozycji ogólnoustrojowej u niemowląt karmionych piersią. W związku z tym można rozważyć podanie żywych szczepionek (np. BCG) niemowlęciu karmionemu piersią, gdy matka otrzymuje etanercept, po upływie 16 tygodni od zaprzestania karmienia piersią (lub we wcześniejszym punkcie czasowym, jeśli stężenie etanerceptu w surowicy niemowlęcia będzie niewykrywalne).

Płodność

Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Fubelv nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla etanerceptu. Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100

pacjentów leczonych etanerceptem. Zgłaszano przypadki zakażeń śmiertelnych i zagrażających życiu oraz posocznicy. Podczas stosowania etanerceptu zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Odnotowano również przypadki ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych, w tym rzadko przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadko przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania etanerceptu obserwowano, odpowiednio, rzadko i bardzo rzadko przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Podana niżej lista działań niepożądanych została przygotowana w oparciu o doświadczenia z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i zgłoszenia po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥1/10**	**Często ≥1/100 do<1/10**	**Niezbyt często≥ 1/1 000 do<1/100**	**Rzadko ≥1/10 000do <1/1 000**	**Bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza moczowego, infekcjaskórna)*		ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)*	gruźlica, zakażenie oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe,bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i Legionella)*		reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B,listerioza
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Nieczerniakowy rak skóry* (patrzpunkt 4.4)	czerniak (patrz punkt 4.4), chłoniak, białaczka		rak z komórek Merkla (patrz punkt 4.4), mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia	pancytopenia*	niedokrwistość aplastyczna*	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)*
Zaburzenia układu immunologicznego		reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*	zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko	ciężkie reakcje alergiczne/ anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza		nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do<1/10	Niezbyt często≥ 1/1 000 do<1/100	Rzadko ≥1/10 000do <1/1 000	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
			cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych)			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy			przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4), przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina- Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowaneuropatia ruchowa(patrz		

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥1/10**	**Często ≥1/100 do<1/10**	**Niezbyt często≥ 1/1 000 do<1/100**	**Rzadko ≥1/10 000do <1/1 000**	**Bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
				punkt 4.4), drgawki		
Zaburzenia oka			zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki			
Zaburzenia serca			nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*		
Zaburzenia żołądka i jelit			nieswoiste zapalenie jelit			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność enzymów wątrobowych*	autoimmunologiczne zapalenie wątroby*		

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥1/10**	**Często ≥1/100 do<1/10**	**Niezbyt często≥ 1/1 000 do<1/100**	**Rzadko ≥1/10 000do <1/1 000**	**Bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie objawów oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwości), rumień wielopostaciowy, zmiany liszajowate	martwica toksyczno-rozpływna naskórka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				skórny toczeń rumieniowaty, podostry skórny toczeń rumieniowaty, zespół toczniopodobny		
Zaburzeni a nerek i dróg moczowych				kłębuszkowe zapalenie nerek		
Zaburzeni a ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknię cia (w tym krwawieni e,	gorączka				

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥1/10**	**Często ≥1/100 do<1/10**	**Niezbyt często≥ 1/1 000 do<1/100**	**Rzadko ≥1/10 000do <1/1 000**	**Bardzo rzadko (<1/10 000)**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
	zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*					

* Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów złośliwych różnego rodzaju w grupie 4 114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych, w których stosowano etanercept, włączając231 pacjentów leczonych etanerceptem w skojarzeniu z metotreksatem w trakcie 2-letniego aktywnie kontrolowanego badania. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych etanerceptem. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w otwartych trwających do 2,5 roku badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą stwierdzono30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowego raka skóry.

W badaniach klinicznych w grupie leczonych etanerceptem 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą odnotowano 18 przypadków chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych etanerceptem znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcjew miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił od około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podaniu etanerceptu nie stosowano żadnego leczenia,a u pacjentów, u których leczenie takie prowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, występowały ponownie reakcje w miejscu wstrzyknięcia charakteryzujące się występowaniem reakcji skórnej w miejscu ostatniego wstrzyknięcia równolegle z występowaniem reakcji w miejscu poprzednich wstrzyknięć. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia.
W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych etanerceptem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięciaw porównaniu z 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez okres do 48 miesięcy. Należały do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie kości i szpiku kostnego, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry,

owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W 2-letnim aktywnie kontrolowanym badaniu,w którym pacjenci byli leczeni etanerceptem w monoterapii, metotreksatem w monoterapii lub etanerceptem w skojarzeniu z metotreksatem, wskaźniki ciężkich zakażeń były zbliżone w każdej z badanych grup. Aczkolwiek nie można wykluczyć, że skojarzenie etanerceptu z metotreksatem mogłoby być związane ze zwiększeniem w zakresie zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych etanerceptem i pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych etanerceptem stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie kości i szpiku kostnego, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i otwartych badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów, u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Zgłaszano ciężkie i śmiertelne zakażenia podczas stosowania etanerceptu; zgłoszone czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia etanerceptem i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Fubelv może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem etanerceptu, w tym: inwazyjnych zakażeń grzybiczych, zarażeń pasożytniczych (w tym pierwotniakowych), wirusowych (w tym wirusa półpaśca), bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych zakażenia oportunistyczne wystąpiły łącznie u 0,09% z 15 402 uczestników, u których zastosowano etanercept. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadka na 100 pacjentolat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych na świecie to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszane inwazyjne zakażenia grzybicze obejmowały zakażenia wywołane przez *Candida, Pneumocystis, Aspergillus* i *Histoplasma*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear antibodies*, ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe dodatnie miana ANA (≥1:40) był większy w grupie leczonej etanerceptem (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe dodatnie przeciwciała skierowane przeciw dwuniciowemu DNA, był również większy w grupie leczonej etanerceptem niż w grupie placebo (15% pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z 4% osób otrzymujących placebo), a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* – odpowiednio 3% pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe, był podobny w grupie leczonej etanerceptem i w grupie otrzymującej placebo. Nie jest znany wpływ

długotrwałego leczenia etanerceptem na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadko występujące przypadki pacjentów, w tym z czynnikiem reumatoidalnym,u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywanymi w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
W kontrolowanych badaniach klinicznych etanerceptu podawanego we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,06% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) choroby śródmiąższowej płuc wyniosła 0,47% (niezbyt często). Po wprowadzeniu etanerceptu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie etanercept i anakinrę zaobserwowano większy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów leczonych tylko etanerceptem, a u 2% pacjentów (3 ze 139 osób) rozwinęła się neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów <1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne z etanerceptem podawanym we wszystkich wskazaniach były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,54% (niezbyt często). W okresach, w których kontrolowane badania kliniczne pozwalające na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem były prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania (odsetek przypadków) zdarzeń niepożądanych w postaci zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych wyniosła 4,18% (często).

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
W kontrolowanych badaniach klinicznych z etanerceptem podawanym we wszystkich wskazaniach częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby u pacjentów otrzymujących etanercept bez skojarzenia z metotreksatem wyniosła 0,02% (rzadko). W kontrolowanych badaniach klinicznych pozwalających na podawanie etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem częstość występowania (odsetek przypadków) autoimmunologicznego zapalenia wątroby wyniosła 0,24% (niezbyt często).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Ogólnie, zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między

dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do 18 lat, miały ogólnie przebieg łagodny do umiarkowanego i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi u dzieci i młodzieży leczonych ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję / zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku / nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzycę typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci i młodzieży z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 pacjentów (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania etanerceptu w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy rozszerzeniu otwartego badania. Rodzaj i odsetki występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do zdarzeń obserwowanych u pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach z etanerceptem. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem przez 3 miesiące niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: ból głowy (19% pacjentów;1,7 zdarzenia/pacjento-rok), nudności (9%; 1,0 zdarzenie/pacjentolat), ból brzucha (19%;0,74 zdarzenia/pacjentolat) i wymioty (13%; 0,74 zdarzenia/pacjentolat).

W badaniach klinicznych wśród pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do zdarzeń, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych etanerceptu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką etanerceptu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na etanercept.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Fubelv jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor*, TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również zwiększone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa – w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, w tym komórki T, prowadzi do zwiększenia stężenia TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu ze stężeniem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFR): o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75- kilodaltonów (p75). Oba rodzaje receptorów TNFR występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptorów TNFR regulują aktywność biologiczną TNF.

Białko TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny wykazuje dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, dwóch badań u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z

idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, lecz nie więcej niż czterech przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease Modyfing Antirheumatic Drug*, DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg etanerceptu bądź placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. *American College of Rheumatology*).

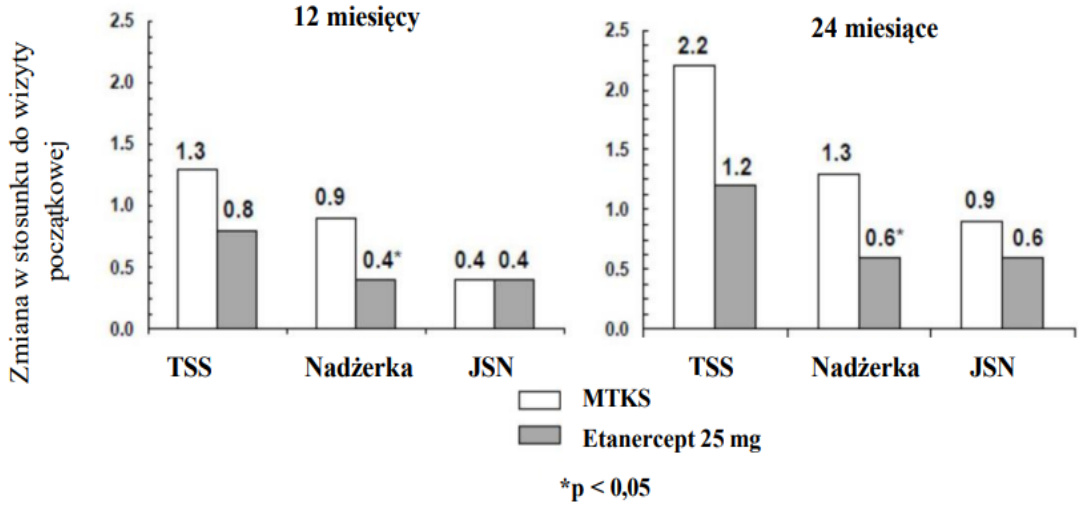
Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3. i 6. miesiącach u pacjentów leczonych etanerceptem niż u pacjentów otrzymujących placebo (ACR 20: etanercept 62% i 59%, placebo 23% i 11% po, odpowiednio, po 3. i 6. miesiącach; ACR 50: etanercept 41% i 40%, placebo 8% i 5%, odpowiednio po 3. i 6. miesiącach; $p<0,01$ etanercept wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3. i 6. miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących etanercept uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych etanerceptem odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1. do 2. tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3. miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, lecz gorsze niż po dawce 25 mg. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów leczonych etanerceptem po upływie 3. i 6. miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia. Po zaprzestaniu stosowania etanerceptu objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują na to, że ponowne rozpoczęcie leczenia etanerceptem po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie takiego samego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących etanercept bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych u pacjentów stosujących etanercept bez przerywania leczenia obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 10 lat.

Skuteczność etanerceptu była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632. dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Etanercept był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do24. miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy stwierdzone w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania etanerceptu w dawce 25 mg, była podobna do poprawy zaobserwowanej w poprzednich badaniach klinicznych i utrzymywała się przez okres do 24. miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów występował umiarkowany stopień niepełnosprawności ze średnimi wynikami oceny w

skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12. miesiącach leczenia etanerceptem w dawce 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania. W badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany wyniku oceny według TSS (ang. *Total Sharp Score*) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. *Joints Space Narrowing*, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie w 6., 12. oraz 24. miesiącu. Etanercept podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż etanercept podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu etanerceptu w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu, zarówno w 12., jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a etanerceptem w dawce 25 mg w skalach oceny TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione na wykresach poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie etanerceptu wobec metotreksatu u pacjentów z RZS trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiologiczna progresja u pacjentów z RZS leczonych wyłącznie etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie etanerceptem oraz metotreksatem były porównywane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy uzyskali mniej niż wystarczającą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD) inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący etanercept w połączeniu z metotreksatem uzyskali o wiele większe odsetki odpowiedzi ACR 20, ACR 50, ACR 70 i lepsze wyniki oceny według DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu niż pacjenci w pozostałych grupach (wyniki podano w tabeli poniżej).
Po 24. miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu z monoterapią etanerceptem i monoterapią metotreksatem.

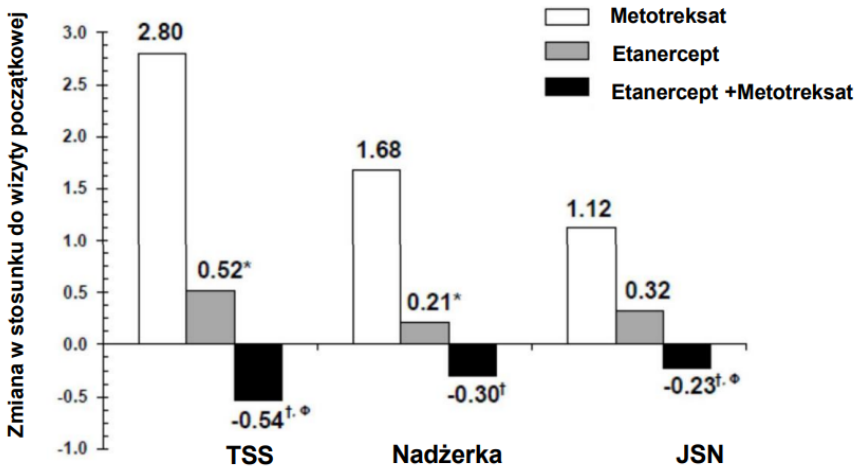
Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej po upływie 12. miesięcy: Porównanie etanerceptu *vs.* metotreksat *vs.* skojarzenie etanerceptu z metotreksatem u pacjentów z RZS trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

Punkt końcowy		Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[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	Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
	Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,φ
	Remisja[c]	14%	18%	37%†,φ
HAQ	Początek	1,7	1,7	1,8
	52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,φ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli 12 miesięcy badania, zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie.
b: Średnie wartości dla wskaźnika aktywności choroby DAS (ang. *Disease Activity Score*).
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6.
Wartości p przy porównaniu parami: † = p <0,05 dla porównania etanercept + metotreksat w stosunku do metotreksatu; φ = p <0,05 dla porównania etanercept + metotreksat w stosunku do etanerceptu.

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej etanerceptem niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiologicznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: Porównanie etanerceptu *vs.* metotreksat *vs.* skojarzenie etanerceptu z metotreksatem w pacjentów z RZS trwającym od 6. miesięcy do 20. lat (wyniki po 12. miesiącu)



Wartości p przy porównaniu parami: * = p <0,05 dla porównania etanerceptu w stosunku do metotreksatu; † = p <0,05 dla porównania etanercept + metotreksat w stosunku do metotreksatu; Φ = p <0,05 dla porównania etanercept + metotreksat w stosunku do etanerceptu.

Po 24. miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia etanerceptem w połączeniu z metotreksatem w porównaniu z monoterapią etanerceptem i monoterapią metotreksatem. Podobnie po 24. miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii etanerceptem w porównaniu z monoterapią metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania, zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu większy w grupie leczonej etanerceptem w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie etanerceptem i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie etanerceptem i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźniki braku progresji wynosiły, odpowiednio, 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność etanerceptu w dawce 50 mg (dwa razy dawka 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w obejmującym 420 pacjentów z aktywnym RZS badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą. W ramach tego badania 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg etanerceptu raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem etanerceptu były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe RZS; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (*non-inferiority*) między oboma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność etanerceptu oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z kwalifikującą zmianą docelową o średnicy ≥2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ: 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD: 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2. miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo. Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania kontynuacyjnego na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek procentowy pacjentów, u których uzyskano odpowiedzi ACR 20, ACR 50 oraz ACR 70 i odsetek procentowy pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*, PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

Odpowiedź na leczenie w łuszczycowym zapaleniu stawów		% pacjentów	
		Placebo n = 104	Etanercept[a] n = 101
ACR 20	3. miesiąc	15	59[b]
	6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50	3. miesiąc	4	38[b]
	6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70	3. miesiąc	0	11[b]
	6. miesiąc	1	9c
PsARC	3. miesiąc	31	72[b]
	6. miesiąc	23	70[b]

[a] etanercept w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu
[b] p<0,001; etanercept w porównaniu z placebo
[c] p<0,01; etanercept w porównaniu z placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano etanercept, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Etanercept okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p <0,001), a odpowiedzi na leczenie były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu, jak też podawania etanerceptu w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą wskaźnika niepełnosprawności stawów w kwestionariuszu oceny HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (p <0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiologicznym. Wyniki oceny radiologicznej dłoni i nadgarstków były oceniane w punkcie wyjścia, a następnie w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowane wyniki TSS po 12. miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania, uznano za pacjentów z progresją, odsetek pacjentów bez progresji (zmiana TSS ≤0,5) w 12. miesiącu leczenia był większy w grupie otrzymującej etanercept niż w grupie przyjmującej placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤0,001). Efekt działania etanerceptu wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

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

SE = *standard error* (błąd statystyczny)
[a] p=0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie etanerceptu powodowało poprawę sprawności fizycznej i korzyść tę utrzymano w trakcie długotrwałego leczenia trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę badanych pacjentów brak jest wystarczających danych o skuteczności etanerceptu u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą

łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej w schemacie raz na tydzień obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność etanerceptu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3. randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą porównujących działanie etanerceptu w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu z placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których 203 osoby leczono etanerceptem. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analog Scale*, VAS) dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥30 dotycząca przynajmniej 2. z następujących 3. parametrów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia wartość z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem stawów kręgosłupa nie byli włączeni do badania.

Dawka 25 mg etanerceptu (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo była podawana podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3. z 4. punktów ASAS ang. *Assessment in Ankylosing Spondylitis* (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych etanerceptem stwierdzono znaczną poprawę w porównaniu z placebo w zakresie ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 już po 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo

Odpowiedź na leczenie u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Procent pacjentów	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]

[a] p<0,001; etanercept w stosunku do placebo
[b] p = 0,002; etanercept w stosunku do placebo

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg etanerceptu (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w obejmującym 356. pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych

Badanie 1
Skuteczność etanerceptu w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-AxSpa) była oceniana w randomizowanym, trwającym 12. tygodni, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą. Badanie objęło 215. dorosłych pacjentów (zmodyfikowana analiza populacji ITT) z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do osiowej spondyloartropatii, lecz niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK. Kryterium włączenia była również niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. Podczas etapu badania z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymywali etanercept w dawce50 mg raz w tygodniu lub placebo przez 12 tygodni. Wstępna ocena skuteczności (ASAS 40) wykazała 40% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. Po etapie badania z podwójnie ślepą próbą nastąpił etap otwarty, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 50 mg raz w

tygodniu przez dodatkowe 92 tygodnie. Wykonano obrazowanie stawów krzyżowo-biodrowych oraz kręgosłupa metodą rezonansu magnetycznego, aby ocenić stan zapalny na początku badania oraz w 12. i 104. tygodniu.

W grupie otrzymującej etanercept zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo w odniesieniu do wskaźników ASAS 40, ASAS 20 i ASAS 5/6. Statystycznie istotną poprawę zaobserwowano również w odniesieniu do częściowej remisji ASAS oraz do wskaźnika BASDAI 50. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych oceniająca skuteczność leczenia w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo: procentowe odsetki pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe.

Odpowiedzi w badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą w 12. tygodniu	**Placebo N=106 do 109***	**Etanercept N=103 do105***
ASAS** 40	15,7	32,4[b]
ASAS 20	36,1	52,4[c]
ASAS 5/6	10,4	33,0[a]
ASAS: częściowa remisja	11,9	24,8[c]
BASDAI***50	23,9	43,8[b]

* część pacjentów nie dostarczyła wszystkich danych dla każdego punktu końcowego
** ASAS = oceny według *Spondyloarthritis International Society*
****Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
[a]: p <0,001, [b]: <0,01 oraz [c]: <0,05, odpowiednio, pomiędzy etanerceptem i placebo

W 12. tygodniu zaobserwowano statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do wartości w skali SPARCC (ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) uzyskanej dla stawu krzyżowo- biodrowego na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u pacjentów otrzymujących etanercept. Skorygowana średnia zmiana względem wartości początkowej wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej etanercept (n = 95) w porównaniu do wartości 0,8 w grupie otrzymującej placebo (n = 105; p<0,001). W 104. tygodniu średnia zmiana względem wartości początkowej w skali SPARCC na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzonego u wszystkich pacjentów otrzymujących etanercept wynosiła 4,64 dla stawu krzyżowo-biodrowego (n=153) i 1,40 dla kręgosłupa (n=154).

W grupie otrzymującej etanercept zaobserwowano statystycznie istotną większą poprawę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 12. tygodniu względem wartości początkowej w zakresie większości wskaźników jakości życia dotyczących zdrowia i sprawności fizycznej, w tym wskaźnika BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), *Overall Health State Score EuroQol 5D* oraz *Physical Component Score SF-36*.

Wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna wystąpiła w czasie pierwszej wizyty (po 2. tygodniach) i utrzymywała się przez okres 2. lat terapii. Poprawa jakości życia związana ze stanem zdrowia i sprawności fizycznej również utrzymywała się przez 2 lata terapii. Dane z okresu 2. lat nie dostarczyły żadnych nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania. W 104. tygodniu u 8 pacjentów nastąpiło obustronne pogorszenie stopnia 2. w badaniu rentgenowskim kręgosłupa, zgodnie ze zmodyfikowaną skalą oceny *New York Radiological Grade* wskazującą na osiową spondyloartropatię.

Badanie 2
W tym wieloośrodkowym, otwartym, trzyokresowym badaniu klinicznym IV fazy oceniano

skutki odstawienia i ponownego wprowadzenia etanerceptu w leczeniu pacjentów z czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych (nr-AxSpa), u których uzyskano wystarczającą odpowiedź [brak czynnej choroby zdefiniowany jako wynik oceny aktywności choroby w skali ASDAS (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) mniejszy niż 1,3 uwzględniając stężenie białka C-reaktywnego (CRP)] po 24 tygodniach leczenia.

Dwustu dziewięciu dorosłych pacjentów z czynną nr-AxSpa (w wieku od 18 do 49 lat), określonych jako pacjenci spełniający kryteria klasyfikacji ASAS w odniesieniu do spondyloartropatii osiowej (ale niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich w odniesieniu do ZZSK), u których stwierdzono zmiany w badaniu MR (aktywne zmiany zapalne w badaniu MR silnie sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu SpA) i (lub) dodatni wynik badania hsCRP [zdefiniowany jako stężenie białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP) > 3 mg/l] oraz objawy czynnej choroby potwierdzone wynikiem oceny w skali ASDAS-CRP większym niż lub równym 2,1 podczas wizyty przesiewowej, otrzymywało etanercept w dawce 50 mg na tydzień, w warunkach otwartej próby, oraz – w ramach stałej terapii podstawowej – lek z grupy NLPZ w optymalnej tolerowanej dawce, działającej przeciwzapalnie, przez 24 tygodnie, w okresie 1. Kryterium włączenia pacjentów do badania była też niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja co najmniej dwóch NLPZ. W 24. tygodniu u 119 (57%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby i przeszli oni do 2. okresu badania, trwającego 40 tygodni. Okres ten stanowił fazę odstawienia, w której uczestnicy –po przerwaniu stosowania etanerceptu – przyjmowali jedynie podstawowy lek z grupy NLPZ. Głównym kryterium oceny skuteczności było zaostrzenie choroby (zdefiniowane jako wynik oceny w skali ASDAS z uwzględnieniem odczynu Biernackiego większy niż lub równy 2,1) w ciągu40 tygodni po odstawieniu etanerceptu. Pacjentów, u których doszło do zaostrzenia choroby, ponownie poddano leczeniu etanerceptem, w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni (3. okres).

W 2. okresie odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie choroby, wzrósł z 22% (25/112) w 4. tygodniu do 67% (77/115) w 40. tygodniu. Ogółem zaostrzenie choroby w dowolnym momencie w ciągu 40 tygodni od odstawienia etanerceptu wystąpiło u 75% (86/115) pacjentów.

Głównym drugorzędowym celem badania 2 było oszacowanie czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu oraz porównanie czasu do zaostrzenia u pacjentów biorących udział w tym badaniu z czasem do zaostrzenia u pacjentów uczestniczących w badaniu 1, którzy spełniali wymogi włączenia do fazy odstawienia w badaniu 2 i kontynuowali leczenie etanerceptem.

Mediana czasu do zaostrzenia choroby po odstawieniu etanerceptu wyniosła 16 tygodni (95% CI: 13– 24 tygodni). U mniej niż 25% pacjentów w badaniu 1, u których nie przerwano leczenia, wystąpiło zaostrzenie w ciągu 40 tygodni, równoważnych 2. okresowi w badaniu 2. Czas do zaostrzenia był krótszy, w sposób istotny statystycznie, u pacjentów, którym przerwano leczenie etanerceptem (badanie 2), niż u pacjentów poddawanych ciągłemu leczeniu etanerceptem (badanie 1), $p < 0,0001$.

Spośród 87 pacjentów, którzy przeszli do okresu 3. i zostali ponownie poddani leczeniu etanerceptem w dawce 50 mg na tydzień przez 12 tygodni, u 62% (54/87) choroba znów stała się nieaktywna, przy czym u 50% z nich stan ten wystąpił w ciągu 5 tygodni (95% CI: 4–8 tygodni).

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Etanercept jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie" to pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (PASI <50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, którzy otrzymywali odpowiednie dawkę przez wystarczająco długi czas, aby ocenić odpowiedź na co najmniej

jedną z trzech głównych dostępnych form terapii układowej.

Skuteczność etanerceptu w porównaniu z innymi rodzajami terapii układowych nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi rodzajami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio etanercept z innymi rodzajami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność etanerceptu oceniano w czterech randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności we wszystkich czterech badaniach był odsetek pacjentów w każdej grupie leczenia, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (tj. co najmniej 75-procentową poprawę w ocenie stopnia nasilenia łuszczycy PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12. tygodniach.

Badanie 1. było badaniem II fazy u pacjentów w wieku ≥18 lat z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥10% powierzchni ciała. Stu dwunastu (112) pacjentów losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg etanerceptu (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Badanie 2. obejmowało 652. pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu 1 i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Etanercept był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12. tygodni etapu z podwójnie ślepą próbą pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek etanerceptu. Po12. tygodniach leczenia pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym etanerceptem (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do24. tygodnia dawką, do której zostali uprzednio randomizowani.

Badanie 3. obejmowało 583. pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie 2. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 25 mg lub 50 mg bądź placebo dwa razy w tygodniu przez 12. tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie dawkę 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu w otwartym badaniu.

Badanie 4 obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie 2 i 3. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali etanercept w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni dawkę 50 mg etanerceptu raz w tygodniu w otwartym badaniu.

W badaniu 1. w grupie leczonej etanerceptem zaobserwowano znacznie więcej pacjentów ze wskaźnikiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu z grupą, w której zastosowano placebo (2%) ($p<0,0001$). W 24. tygodniu 56% pacjentów leczonych etanerceptem uzyskało wskaźnik PASI 75 w porównaniu z 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki badania 2,3 i 4 zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2, 3 i 4

Odpowiedź%	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mgBIW		50 mg BIW			25 mgBIW	50 mgBIW		50 mgQW	50 mgBIW
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
	12. tydz.	12.tydz.	24[a].tydz.	12.tydz.	24[a].tydz.	12. tydz.	12.tydz.	12.tydz.	12. tydz.	12.tydz.	24[a]. tydz.
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] wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p≤0,0001 w porównaniu z placebo.
[a] Brak statystycznego porównania z placebo w 24. tygodniu badania 2 i 4, ponieważ pierwotna grupa otrzymująca placebo rozpoczynała przyjmowanie etanerceptu w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) w okresie od 13. do 24. tygodnia. [b] DSGA (ang. *Dermatologist Static Global Assessment* – ogólna statyczna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali etanercept, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie w stosunku do placebo podczas pierwszej wizyty (2. tydzień), poprawa ta utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli po 24. tygodniach leczenia poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50%, a których leczenie było zakończone. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym a 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz związanych z łuszczycą ciężkich zdarzeń niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z ponownego zastosowania leczenia etanerceptem u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę etanerceptu w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej etanerceptem odnotowano większy odsetek pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) otwartych badaniach, w których etanercept był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a

bezpieczeństwo stosowania było porównywalne do bezpieczeństwa obserwowanego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie jakichkolwiek wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw etanerceptowi
Przeciwciała przeciwko etanerceptowi wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i ich obecność była przemijająca. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69. dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (<0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W 1. części badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie dawkę 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) etanerceptu dwa razy w tygodniu. W 2. części pacjenci, u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal etanercept lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny MIZS obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (odczyn OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników MIZS i ≥30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników MIZS, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W 1. części badania 51 z 69 (74%) pacjentów wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w 2. części badania. W 2. części badania nasilenie objawów wystąpiło u 6 z 25 (24%) pacjentów nadal leczonych etanerceptem i 20 z 26 (77%) pacjentów otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia 2. części badania wynosił≥ 116 dni u pacjentów leczonych etanerceptem i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. W grupie pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal etanercept następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy otrzymującej placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie etanerceptu 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długotrwałą ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania etanerceptu w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) było oceniane przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), a jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem (n=127) 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem skąpostawowym (EO, ang. *extended oligoarthritis*) (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało etanercept w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, np. liczby bolesnych stawów oraz ogólnej oceny lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach nad MIZS.

Spośród 127 pacjentów biorących udział w badaniu głównym 109 osób uczestniczyło w otwartym badaniu kontynuacyjnym i podlegało obserwacji przez dodatkowe 8 lat, łącznie przez okres do 10 lat. W momencie zakończenia badania kontynuacyjnego 84/109 (77%) pacjentów ukończyło badanie: 27 (25%) aktywnie przyjmowało etanercept, 7 (6%) zaprzestało leczenia z powodu niskiej aktywności lub braku aktywności choroby, 5 (5%) ponownie rozpoczęło leczenie etanerceptem po jego wcześniejszym odstawieniu, a 45 (41%) zaprzestało stosowania etanerceptu (ale pozostało pod obserwacją); 25/109 (23%) pacjentów całkowicie wycofało się z udziału w badaniu. Poprawa stanu klinicznego osiągnięta w badaniu głównym ogólnie utrzymywała się dla wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności przez cały okres obserwacji. Pacjenci, którzy aktywnie przyjmowali etanercept, podczas badania kontynuacyjnego mogli jednorazowo, na podstawie oceny odpowiedzi klinicznej przeprowadzonej przez badacza, opcjonalnie zaprzestać leczenia na pewien okres, a następnie ponownie je rozpocząć. Trzydziestu pacjentów okresowo zaprzestało leczenia. U 17 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby (definiowane jako pogorszenie o ≥ 30% co najmniej 3 z 6 komponentów ACR Pedi oraz poprawa o ≥ 30% nie więcej niż 1 z 6 komponentów, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem); mediana czasu do zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia etanerceptem wynosiła 190 dni. Trzynastu pacjentów ponownie poddano leczeniu, a medianę czasu od zaprzestania leczenia do jego rozpoczęcia oszacowano na 274 dni. Ze względu na małą liczbę danych wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa był zgodny z tym obserwowanym w badaniu głównym.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania etanerceptu u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3. miesięcy od wprowadzenia leczenia etanerceptem. Nie przeprowadzono również badań oceniających zmniejszenie zalecanej dawki etanerceptu po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność etanerceptu była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą)o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną sPGA ≥3 oraz zajęciem ≥10% powierzchni ciała i PASI ≥12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową bądź też ich choroba nie była odpowiednio

kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących etanercept niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Etanercept 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA „czysta" lub „prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
[a] $p < 0,0001$ w porównaniu z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą wszyscy pacjenci otrzymywali dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) etanerceptu raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy przyjmującej etanercept. W terapii ciągłej odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność etanerceptu podawanego raz na tydzień w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym badaniu przedłużającym 48-tygodniowe badanie omówione powyżej u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania etanerceptu było zasadniczo porównywalne do pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept wchłania się powoli z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dawki dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg etanerceptu średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65±0,66 µg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235±96,6 µg x h/ml. Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu RZS wynosił, odpowiednio, C_{max} = 2,4 mg/lw stosunku do 2,6 mg/l, C_{min} = 1,2 mg/l w stosunku do 1,4 mg/l, częściowa wartość AUC wynosiła 297 mg x h/l w stosunku do 316 mg x h/l etanerceptu w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) w stosunku do etanerceptu w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16). W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem

jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia u zdrowych ochotników stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiły, odpowiednio, 466 µg x h/ml i 474 µg x h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 L, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 L.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka etanerceptu w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano formalnych badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Mimo że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku od 65 do 87 lat były podobne do wartości oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu

wielostawowym 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące etanercept w dawce 0,4 mg/kg mc. Dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do profilów obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują na to, że o ile stężenie etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10-17 lat) będą bliskie stężeniom występującym u dorosłych, stężenie leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg mc. (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48. tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych etanerceptu nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego dla działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* oraz *in vivo* uznano, że etanercept nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu etanerceptu na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Etanercept nie powodował zgonów ani widocznych objawów toksyczności u myszy lub szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej wynoszącej 2000 mg/kg mc. bądź jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus etanercept nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, dawki 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że stężenia leku w surowicy wyznaczone na podstawie wartości AUC przekroczyły 27 razy wartości stężeń osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Glicyna
Sacharoza
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano

badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawki lub wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy Fubelv może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż cztery tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli produkt Fubelv nie zostanie zużyty w ciągu czterech tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fubelv 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Strzykawka zawierająca 0,5 ml roztworu jest wykonana z bezbarwnego szkła typu I i jest wyposażona w igłę ze stali nierdzewnej rozmiaru 27G, sztywną osłonę igły oraz zatyczkę FluroTec powlekaną gumą bromobutylową.
Produkt leczniczy Fubelv jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 ampułkostrzykawki, w opakowaniach zawierających 12 ampułkostrzykawek, w opakowaniu zbiorczym zawierającym 8 ampułkostrzykawek (2 opakowania po 4 ampułkostrzykawki) i w opakowaniu zbiorczym zawierającym 24 ampułkostrzykawki (2 opakowania po 12 ampułkostrzykawek).
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Strzykawka zawierająca 1 ml roztworu jest wykonana z bezbarwnego szkła typu I i jest wyposażona w igłę ze stali nierdzewnej rozmiaru 27G, sztywną osłonę igły oraz zatyczkę FluroTec powlekaną gumą bromobutylową.
Produkt leczniczy Fubelv jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 ampułkostrzykawki i w opakowaniach zawierających 12 ampułkostrzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Wstrzykiwacz zawierający ampułkostrzykawkę Fubelv. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza zawierająca 1 ml roztworu, jest wykonana z bezbarwnego szkła typu I i jest wyposażona w igłę ze stali nierdzewnej rozmiaru 27 G ze sztywną osłoną igły oraz zatyczkę FluroTec powlekaną gumą bromobutylową.

Produkt leczniczy Fubelv jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 wstrzykiwacze i w opakowaniach zawierających 12 wstrzykiwaczy.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce zawierajacy 25 mg i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce zawierający 50 mg

Przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż ampułkostrzykawka jednorazowego użycia zawierająca produkt Fubelv osiągnie temperaturę pokojową (około 30 minut). Nie należy ogrzewać roztworu w żaden inny sposób. Następnie zaleca się natychmiastowe użycie produktu. W czasie, gdy ampułkostrzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłony igły. Roztwór powinien być przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać drobne, półprzezroczyste lub białe cząstki białek.

Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia".

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu zawierający 50 mg

Przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż wstrzykiwacz jednorazowego użycia zawierający produkt Fubelv osiągnie temperaturę pokojową (około 30 minut). W czasie, gdy wstrzykiwacz osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłony igły. Roztwór widoczny w okienku podglądu wstrzykiwacza powinien być przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać drobne, półprzezroczyste lub białe cząstki białek.

Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja użycia".

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed rozpoczęciem stosowania etanerceptu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki jego komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu zmniejszenie ryzyka poważnych zakażeń.

Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym etanercept jest dopuszczony do obrotu, wszyscy pracownicy opieki zdrowotnej, którzy będą przepisywać etanercept, mieli dostęp do następujących materiałów edukacyjnych/otrzymali je:

Karta pacjenta
- Leczenie etanerceptem może zwiększać ryzyko zakażenia
- Objawy lub symptomy tego zagrożenia dla bezpieczeństwa i kiedy należy zwrócić się o pomoc do pracownika opieki zdrowotnej
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego etanercept

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA AMPUŁKOSTRZYKAWKI 25 MG – opakowania po 4 i 12

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fubelv 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, glicyna, sacharoza, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampułkostrzykawki

12 ampułkostrzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania podano w ulotce dla pacjenta.

Przechowywać ampułkostrzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŻELI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2023/001 4 ampułkostrzykawki
EU/1/26/2023/002 12 ampułkostrzykawek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Fubelv 25 mg

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO NA AMPUŁKOSTRZYKAWKI 25 MG (bez blue box) – 4 lub 12 ampułkostrzykawek

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fubelv 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka zawiera 25 mg
etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, glicyna, sacharoza, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

12 ampułkostrzykawek

4 ampułkostrzykawki

Część opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania podano w ulotce dla pacjenta.

Przechowywać ampułkostrzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŻELI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2023/008 24 (2 opakowania po 12 ampułkostrzykawek)
EU/1/26/2023/003 8 (2 opakowania po 4 ampułkostrzykawki)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Fubelv 25 mg

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO NA AMPUŁKOSTRZYKAWKI 25 MG (z blue box) – 24 (2x12 ampułkostrzykawek) lub 8 (2x4 ampułkostrzykawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fubelv 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka zawiera 25 mg
etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, glicyna, sacharoza, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 24 (2 opakowania po 12 ampułkostrzykawek)
Opakowanie zbiorcze: 8 (2 opakowania po 4 ampułkostrzykawki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania podano w ulotce dla pacjenta.

Przechowywać ampułkostrzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŻELI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2023/008 24 (2 opakowania po 12 ampułkostrzykawek)
EU/1/26/2023/003 8 (2 opakowania po 4 ampułkostrzykawki)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Fubelv 25 mg

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA (AMPUŁKOSTRZYKAWKA 25 MG)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Fubelv 25 mg do wstrzykiwań
etanercept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA AMPUŁKOSTRZYKAWKI 50 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka zawiera 50 mg
etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, glicyna, sacharoza, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 ampułkostrzykawki

12 ampułkostrzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania podano w ulotce dla pacjenta.

Przechowywać ampułkostrzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŻELI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2023/004 4 ampułkostrzykawki
EU/1/26/2023/005 12 ampułkostrzykawek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Fubelv 50 mg

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA (AMPUŁKOSTRZYKAWKA 50 MG)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Fubelv 50 mg do wstrzykiwań
etanercept
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA WSTRZYKIWACZE 50 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg
etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, glicyna, sacharoza, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

4 wstrzykiwacze

12 wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania podano w ulotce dla pacjenta.

Przechowywać wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŻELI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2023/006 4 wstrzykiwacze
EU/1/26/2023/007 12 wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Fubelv 50 mg

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18.	NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA (WSTRZYKIWACZ 50 MG)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Fubelv 50 mg do wstrzykiwań
etanercept
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

50 mg/1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Fubelv 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaże także pacjentowi przyjmującemu lek „Kartę dla Pacjenta" zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Fubelv i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fubelv
3. Jak stosować lek Fubelv
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fubelv
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest Fubelv i w jakim celu się go stosuje

Lek Fubelv zawiera substancję czynną etanercept.

Fubelv jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek ten powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

Fubelv może być stosowany u dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) w leczeniu:
- **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim (długotrwałego zaburzenia autoimmunologicznego, obejmującego głównie stawy);
- **łuszczycowego zapalenia stawów** (rodzaju stanu zapalnego stawów mogącego obejmować każdy staw organizmu);
- ciężkiej **osiowej spondyloartropatia** (rodzaju przewlekłego stanu zapalnego obejmującego kręgosłup i (lub) stawy krzyżowo-biodrowe), w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** (rodzaju zapalenia stawów kręgosłupa);
- **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim (występowaniu uniesionych,

czerwonych, łuszczących się zmian skórnych).
Lek Fubelv stosuje się zwykle w każdym przypadku, kiedy po zastosowaniu innych powszechnie używanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** lek ten jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, jednak może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Lek Fubelv, stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności podczas wykonywania codziennych aktywności.

U pacjentów z **łuszczycowym zapaleniem stawów** obejmującym wiele stawów lek ten może spowodować poprawę sprawności podczas wykonywania codziennych aktywności.

U pacjentów, u których występuje **wielostawowy symetryczny ból lub obrzęk stawów** (np. dłoni, nadgarstków i stóp), lek ten może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Fubelv wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
  - wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg
  - łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg.

- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.

- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapie lub inne terapie układowe lub gdy pacjent nie może stosować takich terapii.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fubelv

Kiedy nie stosować leku Fubelv

- jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma **uczulenie na etanercept** lub którykolwiek z pozostałych **składników tego leku** (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub wysypka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Fubelv i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju **ciężkiego zakażenia krwi** zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma **jakiekolwiek zakażenie**. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fubelv należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub wysypka, nie należy wstrzykiwać więcej tego leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, bądź planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz, może podjąć decyzję o kontrolowaniu leczenia tym lekiem.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz o innych zaburzeniach, które zwiększają ryzyko wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrolowanie:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontrolowania pacjenta lub dziecka pod kątem objawów zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Fubelv.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fubelv pacjent zostanie zbadany przez lekarza w zakresie występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych tym lekiem. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w „Karcie dla Pacjenta". Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o tym, czy pacjent dorosły lub dziecko kiedykolwiek chorował (chorowało) na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (takie jak uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent dorosły lub dziecko chorują bądź kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta dorosłego lub dziecko terapii tym lekiem, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, stosowanie leku Fubelv może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy zaprzestać stosowania tego leku.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent dorosły lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontrolowaniu stosowania tego leku w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka takich objawów przedmiotowych lub podmiotowych, jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą wymagać odstawienia leku Fubelv.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje, czy stosowanie tego leku jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca (stanie, w którym mięsień sercowy nie pompuje krwi w prawidłowy sposób) u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tego leku.

- **Nowotwór:** Przed zastosowaniem tego leku należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi) albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący ten lek mogą mieć zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu. U niektórych dzieci i młodzieży przyjmujących etanercept lub inne leki działające w ten sam sposób jak etanercept, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu. U niektórych pacjentów otrzymujących lek Fubelv wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry bądź zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania tego leku należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje o tym, czy należy zastosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Nie należy stosować tego leku w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Lek ten nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera (rzadkiej choroby zapalnej). Jeżeli pacjent dorosły lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, należy powiadomić o tym lekarza.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania tego leku.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem stosowania leku Fubelv. W trakcie stosowania tego leku nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.

Leku Fubelv nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 62,5 kg.

Nie należy stosować leku Fubelv u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, jak również u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych lub łuszczycowym zapaleniem stawów bądź u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Fubelv a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły lub dziecko planuje przyjmować (włączając sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie wolno stosować jednocześnie leku Fubelv z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Fubelv należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Fubelv, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały etanercept w trakcie ciąży w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały tego leku ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u kobiet przyjmujących etanercept w okresie ciąży. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję czy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Fubelv. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest, aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Fubelv w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Fubelv na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Fubelv zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Fubelv

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Fubelv.

Stosowanie u dorosłych

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawana dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych.
Lekarz może jednak ustalić alternatywny schemat dawkowania leku Fubelv.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie można podawać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Fubelv i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownym leczeniu. Jeżeli stosowanie leku Fubelv nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu stosowania tego leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależeć od masy ciała i rodzaju choroby.
Lekarz ustali właściwą dawkę dla dziecka i przepisze etanercept o odpowiedniej mocy.

Leku Fubelv nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 62,5 kg.

Dostępne są inne leki zawierające etanercept w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla dzieci.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych bądź łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zwykle stosowana dawka etanerceptu to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat zazwyczaj stosowana dawka etanerceptu wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeżeli stosowanie leku Fubelv nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania tego leku.

Sposób i droga podawania

Lek Fubelv podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podanie podskórne).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Fubelv znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.

Roztworu leku nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, w których należy stosować lek Fubelv.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Fubelv

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Fubelv (poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.** Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie zewnętrzne leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Fubelv

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po przypomnieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia. W tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Fubelv

Po przerwaniu stosowania leku objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy

zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Fubelv. **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala.**

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie lub pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na ten lek, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka bądź pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia się niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji nowotworu. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków lub narośli na skórze.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (gdy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki organizmu), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia** lub **zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni bądź zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych**, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry bądź swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie działania niepożądane (niektóre z nich rzadko mogą być śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy

natychmiast powiadomić lekarza lub udać się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala.

Znane działania niepożądane etanerceptu obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości:

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):
  Zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, powstawanie siniaków, zaczerwienienie, swędzenie, ból i obrzęk) występują rzadziej po upływie pierwszego miesiąca leczenia; u niektórych pacjentów występowały reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia; ból głowy.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):
  Reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):
  Ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często), skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit)
  .
- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):
  Ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i świszczący oddech); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek krwi, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami takimi, jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zmiany liszajowate (swędząca wysypka skórna w kolorze czerwonawym lub purpurowym i (lub) nitkowate biało-szare linie na błonach śluzowych); zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):
  Zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
  Rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany

z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie się objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do działań opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Fubelv

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułkostrzykawce po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek Fubelv może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż cztery tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli lek Fubelv nie zostanie zużyty w ciągu czterech tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku Fubelv z lodówki oraz daty, po której lek Fubelv należy wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić roztwór w strzykawce. Roztwór powinien być przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać drobne, białe lub prawie przezroczyste cząstki białka. Taki wygląd roztworu jest prawidłowy. Nie należy stosować roztworu, jeśli jest przebarwiony, mętny lub zawiera cząstki inne niż wyżej opisane. W razie zaniepokojenia wyglądem roztworu należy zwrócić się o pomoc do farmaceuty.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fubelv

- Substancją czynną jest etanercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 25 mg lub 50 mg

etanerceptu.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, glicyna, sacharoza, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Fubelv i co zawiera opakowanie

Lek Fubelv jest dostarczany w ampułkostrzykawce zawierającej przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego roztwór do wstrzykiwań.

Lek Fubelv 25 mg jest dostępny w opakowaniach po 4, 12 ampułkostrzykawek, w opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 opakowania po 4 ampułkostrzykawki i w opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 opakowania po 12 ampułkostrzykawek.
Lek Fubelv 50 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 lub 12 ampułkostrzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

Wytwórca

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations 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) 800 970 109

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja użycia

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie

Krok 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku
Krok 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia
Krok 3: Wstrzyknięcie roztworu leku Fubelv
Krok 4: Postępowanie z pozostałościami

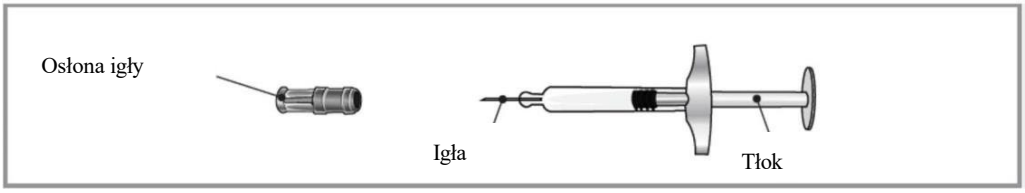
W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Fubelv. Należy przeczytać instrukcję użycia przed rozpoczęciem stosowania leku Fubelv oraz w każdym przypadku odnowienia przepisania leku. Mogą pojawić się w niej nowe informacje.

- Pacjent nie powinien próbować wykonywać samodzielnych wstrzyknięć do czasu, gdy lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, w jaki sposób należy to robić.

Roztworu nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami przed użyciem.

Przedmioty niedołączone do opakowania:
- Gazik nasączony alkoholem
- Gazik i plaster
- Pojemnik na zużyte ostre przedmioty

Części ampułkostrzykawki



Krok 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

Wybrać dobrze oświetloną, czystą, płaską powierzchnię i umieścić na niej wszystkie potrzebne przedmioty.

1. Wyjąć opakowanie zawierające ampułkostrzykawki z lodówki i umieścić na płaskiej powierzchni. Wyjąć jedną ampułkostrzykawkę i umieścić ją na wybranej powierzchni. Nie wstrząsać ampułkostrzykawką zawierającą lek Fubelv. Pudełko zawierające pozostałe ampułkostrzykawki umieścić z powrotem w lodówce.
   Należy przeczytać punkt 5. ulotki, aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku Fubelv. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w celu uzyskania dalszych instrukcji.

2. Sprawdzić roztwór:
   - Spojrzeć na lek poprzez obudowę strzykawki.
   - Lek powinien być przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać drobne, białe lub prawie przezroczyste cząstki białka.
   - Nie należy stosować roztworu, jeśli jest przebarwiony, mętny lub zawiera cząstki inne niż wyżej opisane.

3. Pozostawić lek, aby osiągnął temperaturę pokojową.
   Przed wykonaniem wstrzyknięcia wyjąć jedną ampułkostrzykawkę z opakowania

przechowywanego w lodówce i pozostawić na 15–30 minut w temperaturze pokojowej. Umożliwi to łatwiejsze i bardziej komfortowe wykonanie wstrzyknięcia.

- Nie zdejmować osłony igły, dopóki pacjent nie będzie gotowy na wstrzyknięcie.
- Nie stosować źródeł ciepła w postaci np. kuchenki mikrofalowej lub gorącej wody w celu ogrzania roztworu do wstrzykiwań.

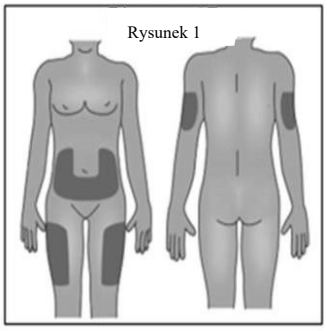
4. Przygotować inne przedmioty potrzebne do wstrzyknięcia. Są to: gazik nasączony alkoholem oraz bawełniany wacik lub gazik.

5. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.

Krok 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

1. Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć obejmujące: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz rysunek 1). W przypadku wstrzyknięć w okolicę brzucha należy zachować odległość co najmniej 5 cm od pępka. Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać tylnej powierzchni górnej części ramienia

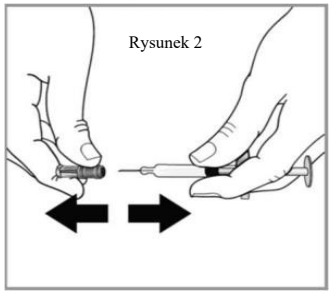
2. Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejscu oddalonym o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami (pomocne może być zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).



3. Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

Krok 3: Wstrzyknięcie roztworu

1. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

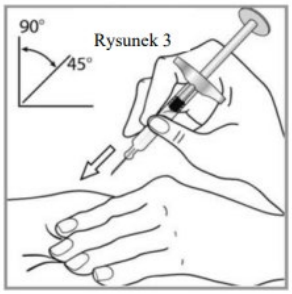


2. Wziąć ampułkostrzykawkę z powierzchni, na której leży. Usunąć osłonę igły poprzez mocne wyciągnięcie jej ze strzykawki (patrz rysunek 2). **Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie zginać osłony ani nie przekręcać jej podczas usuwania.**

Po usunięciu osłony igły na końcu igły może znajdować się kropla płynu; jest to normalne. Nie dotykać igły ani nie pozwolić, aby dotknęła jakiejkolwiek innej powierzchni. Nie dotykać ani naciskać tłoka, gdyż mogłoby to spowodować wyciek roztworu.

3. Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną dłonią i mocno przytrzymać. Drugą dłonią trzymać strzykawkę jak ołówek.

4. Szybkim, zdecydowanym ruchem wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz rysunek 3). Wraz z nabyciem doświadczenia pacjent znajdzie najbardziej odpowiedni dla siebie kąt. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.



Rysunek 3

5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną dłonią przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i powoli, równym tempem wstrzyknąć cały roztwór (patrz rysunek 4).


Rysunek 4

6 Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt, jak podczas jej wbijania. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić niewielkie krwawienie. Na 10 sekund można przycisnąć do miejsca wstrzyknięcia bawełniany wacik lub gazę. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby można osłonić miejsce wstrzyknięcia plastrem z opatrunkiem.

Krok 4: Postępowanie z pozostałościami

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. NIGDY nie wolno ponownie używać strzykawki ani igły. NIGDY nie wolno zakładać ponownie osłony na igłę użytej ampułkostrzykawki. Usunąć igłę i strzykawkę zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty (patrz rysunek 5).


Rysunek 5

W przypadku jakichkolwiek pytań lub w celu uzyskania dalszych informacji należy porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Fubelv 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaże także pacjentowi przyjmującego lek „Kartę dla Pacjenta" zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Fubelv i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fubelv
3. Jak stosować lek Fubelv
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fubelv
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest Fubelv i w jakim celu się go stosuje

Lek Fubelv zawiera substancję czynną etanercept.

Fubelv jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek ten powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) lek Fubelv może być stosowany w leczeniu:
- **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim (długotrwałego zaburzenia autoimmunologicznego, obejmującego głównie stawy);
- **łuszczycowego zapalenia stawów** (rodzaju stanu zapalnego stawów mogącego obejmować każdy staw organizmu);
- ciężkiej **osiowej spondyloartropatia** (rodzaju przewlekłego stanu zapalnego obejmującego kręgosłup i (lub) stawy krzyżowo-biodrowe), w tym **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** (rodzaju zapalenia stawów kręgosłupa);
- **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim (występowaniu uniesionych, czerwonych, łuszczących się zmian skórnych).

Lek Fubelv stosuje się zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie

używanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** ten lek jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem, jednak może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Lek Fubelv, stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniuz metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z **łuszczycowym zapaleniem stawów** obejmującym wiele stawów lek ten może spowodować poprawę sprawności podczas wykonywania codziennych aktywności.

U pacjentów, u których występuje **wielostawowy symetryczny ból lub obrzęk stawów** (np. dłoni, nadgarstków i stóp), lek ten może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Fubelv wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg
    - łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg.

- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.

- Łuszczyca o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat i o masie ciała co najmniej 62,5 kg w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapie lub inne terapie układowe lub gdy pacjent nie może stosować takich terapii.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Fubelv

Kiedy nie stosować leku Fubelv

- jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma **uczulenie na etanercept** lub którykolwiek z pozostałych **składników tego leku** (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub wysypka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Fubelv
  i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju **ciężkiego zakażenia krwi** zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent dorosły lub dziecko ma **jakiekolwiek zakażenie**. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fubelv należy omówić to z lekarzem.

- **Reakcje alergiczne:** Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub wysypka, nie należy wstrzykiwać więcej tego leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, bądź planowanych dużych zabiegów chirurgicznych lekarz, może podjąć decyzję o kontrolowaniu leczenia tym lekiem.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz o innych zaburzeniach, które zwiększają ryzyko wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrolowanie:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontrolowania pacjenta lub dziecka pod kątem objawów zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Fubelv.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fubelv pacjent zostanie zbadany przez lekarza w zakresie występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych tym lekiem. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w „Karcie dla Pacjenta". Bardzo ważne jest, aby poinformować lekarza o tym, czy pacjent dorosły lub dziecko kiedykolwiek chorował (chorowało) na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (takie jak uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent dorosły lub dziecko chorują bądź kiedykolwiek chorowali na zapalenie wątroby typu B. Przed rozpoczęciem przez pacjenta dorosłego lub dziecko terapii tym lekiem, lekarz powinien przeprowadzić test na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, którzy byli wcześniej zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, stosowanie leku Fubelv może spowodować nawrót zapalenia wątroby typu B. Jeżeli to nastąpi, należy przestać stosować ten lek.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent dorosły lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontrolowaniu stosowania tego leku w przypadku gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka takich objawów przedmiotowych lub podmiotowych, jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą wymagać odstawienia leku Fubelv.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje, czy stosowanie tego leku jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca (stanie, w którym mięsień sercowy nie pompuje krwi w prawidłowy sposób) u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tego leku.

- **Nowotwór:** Przed zastosowaniem tego leku należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi) albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka. Dzieci i dorośli przyjmujący ten lek mogą mieć zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu. U niektórych dzieci i młodzieży przyjmujących etanercept lub inne leki działające w ten sam sposób jak etanercept wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.U niektórych pacjentów otrzymujących lek Fubelv wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry bądź zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania tego leku należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje o tym, czy należy zastosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Nie należy stosować tego leku w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u pacjenta lub dziecka problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera:** Lek ten nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera (rzadkiej choroby zapalnej). Jeżeli pacjent dorosły lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, należy powiadomić o tym lekarza.
- **Leki przeciwcukrzycowe:** Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania tego leku.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem stosowania leku Fubelv. W trakcie stosowania tego leku nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.

Leku Fubelv nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 62,5 kg.

Nie należy stosować leku Fubelv u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, jak również u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych lub łuszczycowym zapaleniem stawów bądź u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Fubelv a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta dorosłego lub dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent dorosły lub dziecko planuje przyjmować (włączając sulfasalazynę), również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie wolno stosować jednocześnie leku Fubelv z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Fubelv należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka w trakcie ciąży otrzymywała lek Fubelv, niemowlę może być narażone na większe ryzyko zakażenia. Dodatkowo wyniki jednego badania sugerowały występowanie większej liczby wad wrodzonych, gdy kobiety otrzymywały etanercept w trakcie ciąży w porównaniu z kobietami, które nie otrzymywały tego leku ani innych podobnych leków (antagonistów TNF). Nie stwierdzono jednak żadnej regularności w zgłaszanych rodzajach wad wrodzonych. W innym badaniu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia wad wrodzonych u kobiet przyjmujących etanercept w okresie ciąży. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję czy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce karmić piersią podczas stosowania leku Fubelv. Zanim niemowlę otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, ważne jest, aby powiedzieć lekarzom i innym członkom fachowego personelu medycznego o stosowaniu leku Fubelv w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Fubelv na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Fubelv zawiera sód.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Fubelv

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Fubelv.

Stosowanie u dorosłych

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz osiowa spondyloartropatia, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>
Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawana dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych.
Lekarz może jednak ustalić alternatywny schemat dawkowania leku Fubelv.

<u>Łuszczyca zwykła (plackowata)</u>
Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie można podawać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Fubelv i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownym leczeniu. Jeżeli stosowanie leku Fubelv nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu stosowania tego leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależeć od masy ciała i rodzaju choroby.
Lekarz ustali właściwą dawkę dla dziecka i przepisze etanercept o odpowiedniej mocy.

Leku Fubelv nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 62,5 kg.

Dostępne są inne leki zawierające etanercept w postaci farmaceutycznej odpowiedniej dla dzieci.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych bądź łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zwykle stosowana dawka etanerceptu to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat zazwyczaj stosowana dawka etanerceptu wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeżeli stosowanie leku Fubelv nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania tego leku.

Sposób i droga podawania

Lek Fubelv podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (podanie podskórne).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Fubelv znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja użycia”.

Roztworu leku nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, w których należy stosować lek Fubelv.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Fubelv

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Fubelv (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.** Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie zewnętrzne leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Fubelv

W przypadku pominięcia dawki leku należy go wstrzyknąć natychmiast po przypomnieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia. W tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Fubelv

Po przerwaniu stosowania leku objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy

zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Fubelv. **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala.**

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie lub pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na ten lek, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Ciężkie działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia**, takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi**, takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego**, takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka bądź pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **niewydolności serca** lub **nasilenia się niewydolności serca**, takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków lub narośli na skórze.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (gdy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki organizmu), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy **tocznia** lub **zespołu toczniopodobnego**, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni bądź zmęczenie.
- Objawy zapalenia naczyń krwionośnych, takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry bądź swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie działania niepożądane (niektóre z nich rzadko mogą być śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy

natychmiast powiadomić lekarza lub udać się do oddziału pomocy doraźnej najbliższego szpitala.

Znane działania niepożądane etanerceptu obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości:

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 osoby na 10):
  Zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, powstawanie siniaków, zaczerwienienie, swędzenie, ból i obrzęk) występują rzadziej po upływie pierwszego miesiąca leczenia; u niektórych pacjentów występowały reakcje w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia; ból głowy.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10):
  Reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko prawidłowym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 osoby na 100):
  Ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca; mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); miejscowe obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (u pacjentów przyjmujących również metotreksat zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występuje często), skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu (objawy choroby jelit).

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 1 000):
  Ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i świszczący oddech); chłoniak (rodzaj raka krwi); białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek krwi, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami takimi, jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zmiany liszajowate (swędząca wysypka skórna w kolorze czerwonawym lub purpurowym i (lub) nitkowate biało-szare linie na błonach śluzowych); zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby; u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza); zapalenie lub bliznowacenie płuc (u pacjentów leczonych jednocześnie metotreksatem występuje niezbyt często); uszkodzenie niewielkich filtrów wewnątrz nerek, prowadzące do nieprawidłowej czynności nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 osoby na 10 000):
  Zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
  Rak z komórek Merkla (rodzaj raka skóry); mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany

z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych; nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów); nawrót zapalenia wątroby typu B; nasilenie się objawów zapalenia skórno-mięśniowego (zapalenie i osłabienie mięśni z towarzyszącą wysypką skórną).

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do działań opisanych powyżej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Fubelv

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i wstrzykiwaczu po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacze w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki **należy poczekać około 30 minut, aby roztwór leku Fubelv we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową.** Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. Należy niezwłocznie użyć wstrzykiwacza.

Lek Fubelv może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli lek Fubelv nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku Fubelv z lodówki oraz daty, po której lek Fubelv należy wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić wygląd roztworu we wstrzykiwaczu. Roztwór powinien być przejrzysty lub opalizujący, bezbarwny do żółtego i może zawierać małe, białe lub prawie przezroczyste cząstki białek. Taki wygląd leku Fubelv jest prawidłowy. Nie należy stosować roztworu, jeśli jest przebarwiony, mętny lub zawiera cząstki inne niż wyżej opisane. W przypadku wątpliwości związanych z wyglądem roztworu, należy skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Fubelv

- Substancją czynną jest etanercept. Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian, sodu diwodorofosforan dwuwodny, glicyna, sacharoza, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Fubelv i co zawiera opakowanie

Lek Fubelv jest dostarczany we wstrzykiwaczu zawierającym przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego roztwór do wstrzykiwań.

Lek Fubelv jest dostępny w opakowaniach zawierających 4 wstrzykiwacze lub 12 wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Irlandia
D13 R20R

Wytwórca
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Biosimilar Collaborations 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

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations 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) 800 970 109

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

7. Instrukcja użycia

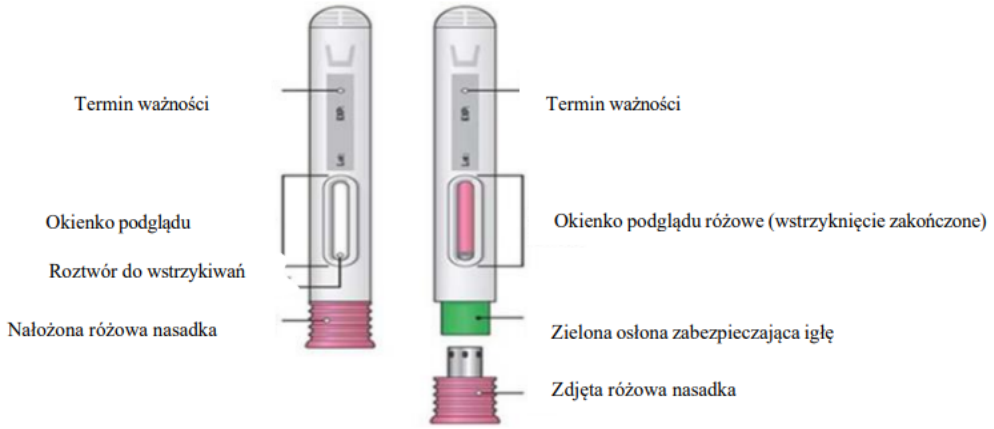
Należy przeczytać instrukcję użycia przed rozpoczęciem stosowania leku Fubelv oraz w każdym przypadku odnowienia przepisania leku. Mogą pojawić się w niej nowe informacje.

- Pacjent nie powinien próbować wykonywać samodzielnych wstrzyknięć do czasu, gdy lekarz lub pielęgniarka pokażą mu, w jaki sposób należy to robić.

Przedmioty niedołączone do opakowania:

- Gazik nasączony alkoholem
- Gazik i plaster
- Pojemnik na zużyte ostre przedmioty

Części wstrzykiwacza



A. Przygotowanie do wstrzyknięcia

Wybrać dobrze oświetloną, czystą, płaską powierzchnię i umieścić na niej wszystkie potrzebne przedmioty.

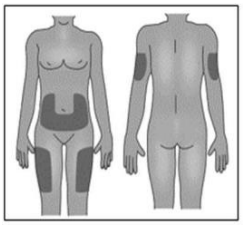
1. Należy wyjąć opakowanie zawierające wstrzykiwacze z lodówki i umieścić je na płaskiej powierzchni. Wyjąć jeden wstrzykiwacz i umieścić go na płaskiej powierzchni. Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem. Pudełko zawierające pozostałe wstrzykiwacze umieścić z powrotem w lodówce. Nigdy nie nakładać na igłę ponownie nasadki igły.
   Należy przeczytać punkt 5. ulotki, aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku Fubelv. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą w celu uzyskania dalszych instrukcji.
   - Nie stosować wstrzykiwacza po upływie terminu ważności.
   - Nie stosować wstrzykiwacza, który został upuszczony na twardą powierzchnię (elementy wewnątrz wstrzykiwacza mogą ulec stłuczeniu).
   - Nie stosować wstrzykiwacza, jeśli brakuje nasadki na igłę lub jest ona nieprawidłowo zamocowana.

2. Sprawdzić roztwór:
   Spojrzeć na lek przez okienko podglądu wstrzykiwacza.
   - Lek powinien być przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać drobne, białe lub prawie przezroczyste cząstki białka.
   - Nie należy stosować roztworu, jeśli jest przebarwiony, mętny lub zawiera cząstki inne niż wyżej opisane.

3. Pozostawić lek, aby osiągnął temperaturę pokojową.
   Przed wykonaniem wstrzyknięcia wyjąć jeden wstrzykiwacz z opakowania przechowywanego w lodówce i pozostawić na co najmniej 30 minut w temperaturze pokojowej.
   Umożliwi to łatwiejsze i bardziej komfortowe wykonanie wstrzyknięcia.

- Nie zdejmować osłony igły, dopóki pacjent nie będzie gotowy na wstrzyknięcie.
- Nie stosować źródeł ciepła w postaci np. kuchenki mikrofalowej lub gorącej wody w celu ogrzania leku Fubelv.

4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia:



Wstrzykiwacz jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcie należy wykonywać w udo, brzuch lub tylną stronę górnej części ramienia (patrz rysunek po prawej stronie). Należy zmieniać miejsce każdego wstrzyknięcia.

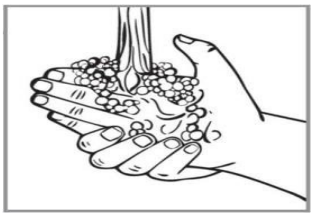
W przypadku wstrzyknięć w okolicę brzucha należy zachować odległość co najmniej 5 cm od pępka.

- Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscach, w których skóra jest zaczerwieniona, stwardniała, zasiniona lub tkliwa.
- Nie wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których występują blizny lub rozstępy.
- Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, leku nie należy podawać w okolicy uniesionej, pogrubiałej, zaczerwienionej lub łuszczącej się skóry oraz w miejscach zmienionych chorobowo.

B. Etapy wykonania wstrzyknięcia :

Krok 1:

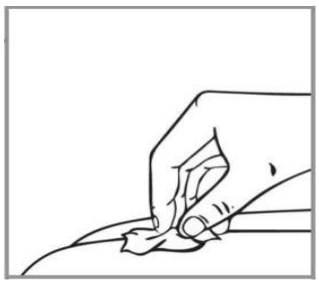
Umyć ręce mydłem i wodą.



Krok 2:

Przetrzeć skórę w wybranym miejscu wykonania wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.
Patrz punkt „4. Wybrać miejsce wstrzyknięcia", aby uzyskać wskazówki na temat wyboru miejsca wstrzyknięcia.

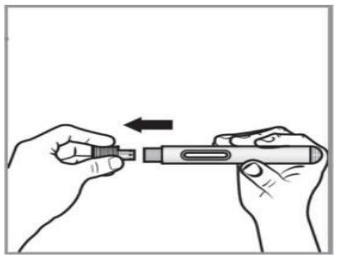
- Nie dotykać ponownie skóry w tej okolicy przed wykonaniem wstrzyknięcia



Krok 3:

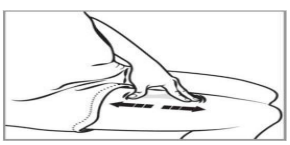
Zdjąć nasadkę na igłę prostym ruchem i wyrzucić ją do kosza lub pojemnika na zużyte ostre przedmioty.

- Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie zginać nasadki igły ani nie przekręcać jej podczas usuwania.
- Nigdy nie nakładać na igłę ponownie nasadki igły.



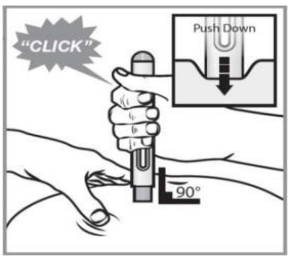
Krok 4:

Delikatnie rozciągnąć skórę w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia. Wstrzykiwacz powinien znajdować się w pozycji pod kątem 90 stopni w stosunku do powierzchni skóry.



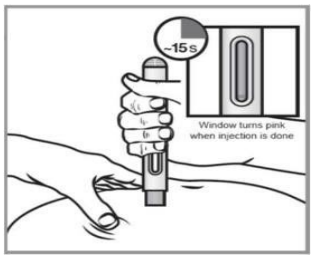
- Nie ściskać skóry.
- Rozciągnięcie skóry umożliwia uzyskanie twardej powierzchni.

Krok 5:



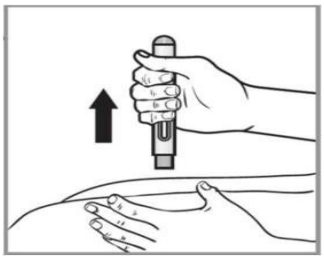
Aby rozpocząć wstrzyknięcie wstrzykiwacz przycisnąć mocno w dół w miejscu wstrzyknięcia.
W momencie rozpoczęcia wstrzyknięcia słyszalne będzie kliknięcie wstrzykiwacza. Nadal mocno przytrzymać wstrzykiwacz przyciśnięty do miejsca wstrzyknięcia. Wstrzykiwacz wykona drugie kliknięcie.

Krok 6:



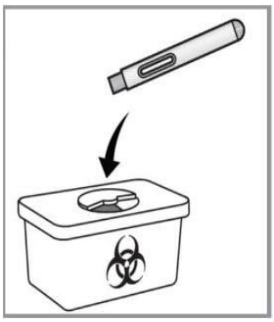
Po usłyszeniu drugiego kliknięcia policzyć wolno do 15, aby mieć pewność, że wstrzyknięcie zostało zakończone.
- Nie zwalniać nacisku na miejsce wstrzyknięcia do czasu jego zakończenia.
- Nie poruszać wstrzykiwaczem podczas wstrzyknięcia.

Krok 7:



Odsunąć pusty wstrzykiwacz od miejsca wstrzyknięcia. Osłona zabezpieczająca igłę zasłoni ją całkowicie.
Sprawdzić, czy w okienku podglądu widoczny jest różowy tłok potwierdzający podanie całej dawki.

Usuwanie pozostałości:



Umieścić zużyty wstrzykiwacz w pojemniku na zużyte ostre przedmioty. Należy skonsultować się z personelem medycznym jak prawidłowo usuwać zapełnione pojemniki na zużyte ostre przedmioty.
Pojemniki na zużyte ostre przedmioty można kupić w lokalnej aptece.
- Nie wyrzucać pojemnika na zużyte ostre przedmioty do domowego pojemnika na odpadki.
- Nie oddawać pojemnika do recyklingu.
- Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

C. Postępowanie z miejscem wykonania wstrzyknięcia

W przypadku krwawienia w miejscu wstrzyknięcia przycisnąć do niego gazik.
- Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.

W razie potrzeby osłonić miejsce wykonania wstrzyknięcia plastrem.

W przypadku jakichkolwiek pytań lub w celu uzyskania dalszych informacji należy porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.