

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium. Etanercept is een dimeer van een chimerisch eiwit dat via genetische manipulatie tot stand komt door fusie van de extracellulaire ligandbindingsplaats van humane tumornecrosefactorreceptor-2 (TNFR2/p75) met het Fc-fragment van humaan IgG1. Deze Fc-component bevat het verbindingsdeel, CH₂- en CH₃-regionen, maar niet de CH₁-regio van IgG1. Etanercept bevat 934 aminozuren en heeft een schijnbaar moleculair gewicht van circa 150 kilodalton. De specifieke activiteit van etanercept is $1,7 \times 10^6$ eenheden/mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel en geformuleerd bij een pH $6,2 \pm 0,3$. De osmolaliteit van de oplossing is 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Benepali in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op *disease-modifying antirheumatic drugs*, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Benepali kan als monotherapie worden gegeven in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat ongeschikt is.

Benepali is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Benepali, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek, reduceert en het lichamelijke functioneren verbetert.

Juvenile idiopathische artritis

Behandeling van polyarthritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoarthritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde arthritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

Etanercept is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen waarbij de respons op vorige behandeling met een *disease-modifying antirheumatic drug* (ziektomodificerend antireumatisch geneesmiddel), ontoereikend is gebleken. Het is gebleken dat etanercept het lichamelijke functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

Axiale spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

Behandeling van volwassenen met ernstige actieve spondylitis ankylopoetica met ontoereikende respons op conventionele therapie.

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis

Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking, zoals aangegeven door een verhoogd C-reactief proteïne (CRP) en/of aangetoond door middel van magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroidale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's).

Chronische plaque psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen zonder respons op, of met een contra-indicatie of intolerantie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet-A licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

Pediatrische plaque psoriasis

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fotherapieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Benepali dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde arthritis, juveniele idiopathische arthritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloarthritis, of plaque psoriasis of pediatrische plaque psoriasis. Aan met Benepali behandelde patiënten dient een 'Patiëntenwaarschuwingskaart' te worden gegeven.

Benepali is beschikbaar in sterktes van 25 en 50 mg.

Dosering

Reumatoïde arthritis

De aanbevolen dosering is 25 mg etanercept tweemaal per week toegediend. Gebleken is dat 50 mg etanercept eenmaal per week toegediend een veilig en effectief alternatief is (zie rubriek 5.1).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloartritis

De aanbevolen dosering is 25 mg etanercept tweemaal per week toegediend of 50 mg etanercept eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

Plaque psoriasis

De aanbevolen dosering is 25 mg etanercept tweemaal per week toegediend of 50 mg eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg worden gebruikt, indien nodig gevolgd door een dosering van 25 mg tweemaal per week of een dosis van 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Benepali dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, gedurende maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herbehandeling met Benepali is geïndiceerd, dient dezelfde richtlijn over de behandelingsduur te worden gevolgd. De dosis dient 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week te zijn.

Bijzondere populaties

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. Dosering en toediening zijn dezelfde als bij volwassenen van 18-64 jaar.

Pediatrische patiënten

Benepali is uitsluitend beschikbaar als voorgevulde spuit van 25 mg, voorgevulde spuit van 50 mg en voorgevulde pen van 50 mg.

Het is dus niet mogelijk om Benepali toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg nodig hebben. Pediatrische patiënten die een andere dosis dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg nodig hebben, mogen geen Benepali krijgen. Als er een alternatieve dosis nodig is, moeten andere etanerceptproducten worden gebruikt die een dergelijke optie aanbieden.

De dosis etanercept is gebaseerd op het lichaamsgewicht van pediatrische patiënten. Patiënten die minder dan 62,5 kg wegen, moeten nauwkeurig gedoseerd worden op basis van mg/kg gebruikmakend van het poeder en het oplosmiddel voor oplossing voor injectie of het poeder voor oplossing voor injectie (zie hieronder de dosering voor specifieke indicaties). Patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen met vaste dosis worden gedoseerd.

Juveniele idiopathische artritis

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis), tweemaal per week toegediend als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week toegediend. Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

Een injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met juveniele idiopathische artritis die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 tot 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 tot 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van etanercept bij kinderen jonger dan 2 jaar in de indicatie juveniele idiopathische artritis.

Pediatrische plaque psoriasis (leeftijd 6 jaar en ouder)

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Benepali geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van etanercept bij kinderen jonger dan 6 jaar in de indicatie plaque psoriasis.

Wijze van toediening

Benepali is voor subcutaan gebruik (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor gebruik'.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of kans op sepsis.

Behandeling met Benepali mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verhogen, dienen de merknaam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk te worden gedocumenteerd (of vermeld) in het patiëntendossier.

Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Benepali op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriose en legionellose, zijn bij gebruik van etanercept gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief protozoa). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en soms overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt op relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycoses).

Patiënten bij wie tijdens behandeling met Benepali een nieuwe infectie ontstaat, dienen nauwgezet in de gaten gehouden te worden. Als bij een patiënt een ernstige infectie ontstaat, moet de toediening van Benepali worden stopgezet. De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn niet geëvalueerd bij patiënten met chronische infecties. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten als zij het gebruik van Benepali overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties, zoals gevorderde of slecht gereguleerde diabetes.

Tuberculose

Bij patiënten die werden behandeld met etanercept is melding gemaakt van gevallen van actieve tuberculose, waaronder miliaire tuberculose en extrapulmonale tuberculose.

Voordat behandeling met Benepali wordt begonnen, moeten alle patiënten worden onderzocht op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen gepaste screeningstests, d.w.z. een tuberculinehuidtest en thoraxfoto, te worden uitgevoerd (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenwaarschuwingskaart' te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op vals-negatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, dient geen behandeling met Benepali te worden gestart. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient een antituberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Benepali te beginnen, en in overeenstemming met lokale aanbevelingen. In deze situatie, dient de voordeel/risicobalans van behandeling met Benepali zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten moeten worden geïnstrueerd medische hulp in te roepen als er tijdens of na behandeling met Benepali verschijnselen/symptomen ontstaan die op tuberculose duiden (bijv. aanhoudend hoesten, vermageren/gewichtsverlies, subfebriele temperatuur).

Reactivering van hepatitis B

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief etanercept, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de behandeling met Benepali wordt ingesteld. Bij patiënten die positief worden bevonden op HBV-infectie wordt raadpleging van een arts met expertise op het gebied van de behandeling van hepatitis B aanbevolen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Benepali bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten bij wie zich een HBV-infectie ontwikkelt, dient Benepali te worden gestopt en een effectieve antivirale behandeling en een adequate ondersteunende behandeling te worden gestart.

Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die etanercept kregen. Benepali dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van etanercept en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van etanercept alleen. Voor deze combinatie is geen groter klinisch voordeel aangetoond. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Benepali en anakinra afgeraden (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en etanercept tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Allergische reacties

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van etanercept werden vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Benepali onmiddellijk te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gestart.

Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder etanercept, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunresponsen moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met etanercept was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella-infectie en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequelae verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Benepali en profylactische behandeling met Varicella Zoster Immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn niet geëvalueerd bij patiënten met immunosuppressie.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde gedeelten van klinische trials naar TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfoom waargenomen bij patiënten die een TNF-antagonist kregen dan bij controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die TNF-antagonisttherapie kregen. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurige, zeer actieve ontstekingsziekte, hetgeen de risicoschatting compliceert.

Op basis van de huidige kennis kan een mogelijk risico op het ontstaan van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die met een TNF-antagonist behandeld worden, niet worden uitgesloten. Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij het overwegen van behandeling met TNF-antagonisten bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of bij het voortzetten van de behandeling bij patiënten bij wie een maligniteit is ontstaan.

Postmarketing zijn er maligniteiten, enkele fataal, gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar) die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling \leq 18 jaar oud), waaronder etanercept. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico op de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

Huidkankers

Melanoom en niet-melanoom (non-melanoom huidkanker - NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder etanercept. Postmarketinggevallen van merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met etanercept. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die etanercept kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet gelijktijdig met Benepali te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die etanercept krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokkenpolysaccharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysaccharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen etanercept kregen. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

Vorming van autoantilichamen

Behandeling met Benepali zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met etanercept. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Benepali die een voorgeschiedenis hebben van bloeddyscrasieën. Aan alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies in te winnen wanneer de patiënt tijdens het gebruik van Benepali verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloeddyscrasieën of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid). Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld. Als bloeddyscrasieën worden bevestigd, dient het gebruik van Benepali te worden beëindigd.

Neurologische aandoeningen

Er zijn zeldzame meldingen geweest van demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die zijn behandeld met etanercept (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief guillain-barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van behandeling met etanercept bij patiënten met multipale sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipale sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige risico/batenanalyse, inclusief een neurologische beoordeling, wordt aanbevolen indien Benepali wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van etanercept met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van etanercept in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen etanercept en alleen methotrexaat. Langetermijnonderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van etanercept op de lange termijn in combinatie met andere *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) is niet vastgesteld.

Het gebruik van etanercept in combinatie met andere systemische therapieën of fotherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

Nier- en leverfunctiestoornis

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij gebruik van Benepali bij patiënten met congestief hartfalen (CHF). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die etanercept gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. In verband met gebrek aan werkzaamheid zijn twee grote klinische studies waarin het gebruik van etanercept bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, voortijdig beëindigd. Hoewel ze niet doorslaggevend zijn, duiden gegevens van een van deze studies erop dat CHF mogelijk verergert bij patiënten die aan de behandeling met etanercept waren toegewezen.

Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met etanercept of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was etanercept niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met etanercept was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Benepali niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Benepali gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met etanercept werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoiden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat etanercept een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met etanercept behandeld werden dan in de controlegroep. Benepali wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Na initiatie van etanercept bij patiënten die geneesmiddelen voor diabetes kregen, zijn er meldingen gedaan van hypoglykemie waarvoor een vermindering van antidiabetische geneesmiddelen bij enkele van deze patiënten noodzakelijk was.

Bijzondere populaties

Ouderen

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die etanercept kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

Pediatrische patiënten

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met behandeling met etanercept (zie 'Vaccinaties' hierboven).

Inflammatoire darmziekten (IBD) en uveïtis bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (JIA)

Er zijn meldingen geweest van IBD en uveïtis bij JIA-patiënten tijdens de behandeling met etanercept (zie rubriek 4.8).

Benepali bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met etanercept en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met etanercept, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met etanercept en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die behandeld werden met etanercept (zie rubriek 4.4 en 4.8). De combinatie etanercept en anakinra heeft geen klinisch voordeel aangetoond; deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en etanercept tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan etanercept was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddelde aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen etanercept of alleen sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is niet bekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van etanercept samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dient geadviseerd te worden om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Benepali en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen aan van schade aan de foetus of aan de neonatale rat als gevolg van etanercept. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in een observationeel onderzoek die zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept, met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (aangepaste odds-ratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. Het gebruik van Benepali wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met etanercept tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen gedurende 16 weken nadat de moeder de laatste dosis Benepali toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

Borstvoeding

Het is gerapporteerd dat etanercept wordt uitgescheiden in de moedermelk na subcutane toediening. In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Omdat immunoglobulinen, evenals vele andere geneesmiddelen, in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Benepali moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Preklinische gegevens over peri- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de insteekplaats), infecties (waaronder infecties van de bovenste luchtwegen, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), allergische reacties, vorming van autoantilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor etanercept. TNF-antagonisten, zoals etanercept, hebben effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Ernstige infecties komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten behandeld met etanercept. Meldingen betroffen ook fatale en levensbedreigende infecties en sepsis. Verschillende maligniteiten zijn ook gerapporteerd tijdens het gebruik van etanercept, waaronder borstkanker, longkanker, huidkanker en lymfeklierkanker (lymfoom).

Ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties zijn ook gerapporteerd. Deze omvatten zeldzame meldingen van pancytopenie en zeer zeldzame meldingen van aplastische anemie. Centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen zijn respectievelijk zelden en zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van etanercept. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupusgerelateerde aandoeningen en vasculitis.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De lijst met bijwerkingen die hieronder is weergegeven, is gebaseerd op ervaring uit klinische onderzoeken met volwassenen en op postmarketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen worden de bijwerkingen vermeld onder kopjes met frequenties (aantal patiënten waarvan verwacht wordt dat ze de bijwerking zullen krijgen). Het gaat daarbij om de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen:</i>
Zeer vaak: Infecties (waaronder infecties van de bovenste luchtwegen,

Soms:	bronchitis, cystitis, huidinfecties)* Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, septische artritis, sepsis en parasitaire infectie)*
Zelden:	Tuberculose, opportunistische infecties (waaronder invasieve schimmel-, protozoale, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en <i>Legionella</i>)*
Niet bekend:	<i>Listeria</i> , reactivering van hepatitis B
<i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):</i>	
Soms:	Niet-melanomen* (zie rubriek 4.4)
Zelden:	Lymfomen, melanomen (zie rubriek 4.4)
Niet bekend:	Leukemie, merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>	
Soms:	Trombocytopenie
Zelden:	Anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie*
Zeer zelden:	Aplastische anemie*
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Vaak:	Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), autoantilichaamvorming*
Soms:	Systemische vasculitis (waaronder antineutrofielencytoplasma-antistof- (ANCA-)vasculitis)
Zelden:	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoïdose
Niet bekend:	Macrofaagactivatiesyndroom*, verergering van symptomen van dermatomyositis
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zelden:	Epileptische aanvallen Gevallen van demyelinisatie van het CZS wijzend op multipale sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals optische neuritis en myelitis transversa (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden:	Perifere demyelinisatie, inclusief het guillain-barrésyndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4)
<i>Oogaandoeningen:</i>	
Soms:	Uveïtis, scleritis
<i>Hartaandoeningen:</i>	
Zelden:	Congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	
Soms:	Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Soms:	Verhoogde leverenzymen*
Zelden:	Auto-immuunhepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	Pruritus
Soms:	Angio-oedeem, urticaria, uitslag, psoriasiforme huiduitslag, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende en pustuleuze uitbraken, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen)
Zelden:	Cutane vasculitis (waaronder leukocytoclastische vasculitis), stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme
Zeer zelden:	Toxische epidermale necrolyse
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Zelden:	Subacute cutane lupus erythematosus, discoïde lupus erythematosus, lupusachtig syndroom
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe

Vaak:	plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)* Koorts
-------	---

* zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Honderdneuentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinische studies behandeld werden met etanercept gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met etanercept in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend en actief gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidentie in deze klinische studies waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met etanercept behandelde patiënten met artritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met etanercept behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaque psoriasis die met etanercept behandeld werden in dubbelblinde en *open-label* onderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 NMHK's gemeld.

In een groep van 7416 met etanercept behandelde patiënten in klinische studies voor reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode waren er ook meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met etanercept werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% *versus* 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met etanercept behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten, zoals corticosteroiden, of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, samen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met etanercept behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

Ernstige infecties

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met etanercept behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenulcus, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen etanercept, of alleen methotrexaat of met etanercept in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van etanercept en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met etanercept en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met etanercept behandelde patiënten ondervonden, waren cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *streptokokkenfasciitis*, myositis, sepsis, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en *open-label* arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van etanercept; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met etanercept bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) naast hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met etanercept zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met etanercept, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die etanercept kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde *case reports* van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met pneumonie door *Pneumocystis*, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op autoantilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ($\geq 1:40$) hoger bij de met etanercept behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA ontwikkelde was ook groter met radio-immunobepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met etanercept vergeleken met 4% van de met placebo-behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met etanercept behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo-behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met etanercept was de proportie die anticardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo-behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met etanercept op het ontstaan van auto-immunziekten is niet bekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere autoantilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

Pancytopenie en aplastische anemie

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

Interstitiële longaandoening

Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gelijktijdige behandeling met anakinra

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met etanercept en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met etanercept behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal

neutrofielen < 1000/mm³). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Verhoogde leverenzymen

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinische studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze etanercept kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, *open-label*). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende *open-label* extensiotherapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met etanercept bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht van aard. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden etanercept kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

Er waren 4 meldingen van macrofaagactivatiesyndroom in klinische studies met juveniele idiopathische artritis.

Er zijn, afkomstig uit postmarketingbronnen, meldingen geweest van inflammatoire darmziekten en uveïtis bij JIA-patiënten tijdens de behandeling met etanercept, waaronder een zeer klein aantal gevallen van terugkerende klachten na wedertoediening (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinische studies van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m², gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m², tweemaal per week toegediend. Eén patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg etanercept subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren. Er is geen bekend antidotum tegen etanercept.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, tumornecrosefactoralfa- (TNF- α -)remmers, ATC-code: L04AB01

Benepali is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde TNF-spiegels worden ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis, leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen, tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangetaste huid. Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van *cross-linking* aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren, zoals etanercept, bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptoren. Daarnaast zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijv. cytokines, adhesiemoleculen of proteinasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica, één onderzoek met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, één onderzoek met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloarthritis, vier onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

Volwassen patiënten met reumatoïde artritis

De werkzaamheid van etanercept werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg etanercept of placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en ACR 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met etanercept in maand 3 en 6 dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: etanercept 62% en 59%, placebo 23% en 11% in respectievelijk maand 3 en 6; ACR 50: etanercept 41% en 40%, placebo 8% en 5% in respectievelijk maand 3 en 6; $p \leq 0,01$ etanercept *versus* placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

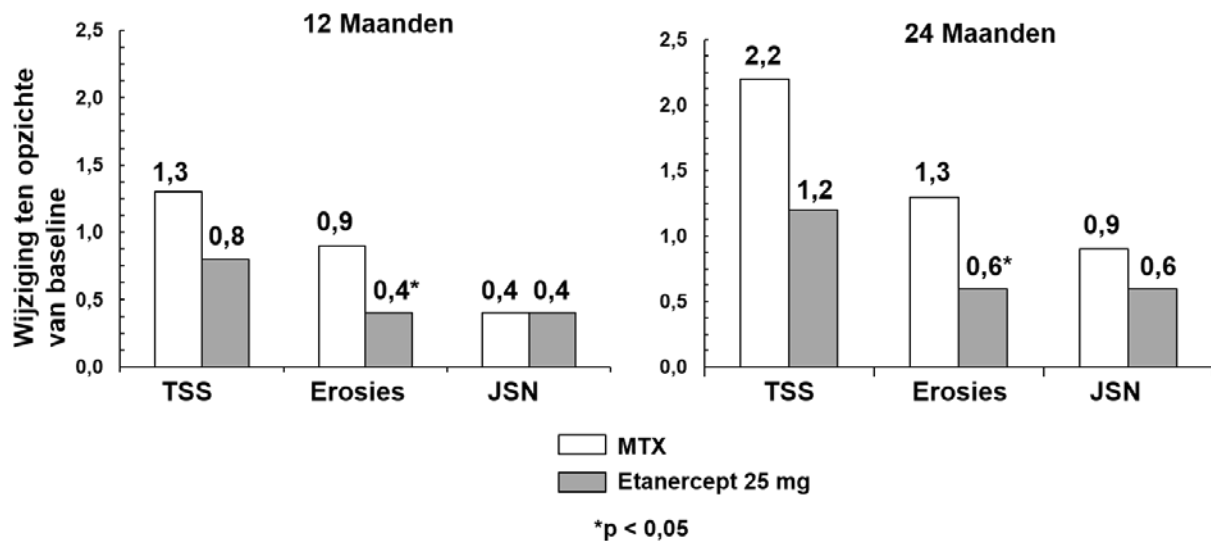
Ongeveer 15% van de patiënten die etanercept kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placeboarm. Onder patiënten die etanercept kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Etanercept was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïnccludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, psychische gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met etanercept vergeleken met controlepatiënten in maand 3 en 6.

Na het beëindigen van de behandeling met etanercept kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van *open-label* onderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met etanercept na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die etanercept kregen zonder onderbreking van de therapie. In *open-label* verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten etanercept kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van etanercept werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerd actief gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg etanercept werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan (SC) toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de studie en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken die gezien werd met 25 mg etanercept, was vergelijkbaar met de vorige onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg etanercept resulteerde in een substantiële verbetering in maand 12, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Röntgenfoto's van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en in maand 6, 12 en 24. De dosis van 10 mg etanercept had consequent minder effect op structurele schade dan de dosis van 25 mg. Etanercept 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel in maand 12 als in maand 24. De verschillen tussen methotrexaat en etanercept 25 mg in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

Radiografische progressie: vergelijking van etanercept versus methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekte duur van < 3 jaar



In een ander actief gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met etanercept alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van etanercept en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis met een ziekte duur van 6 maanden tot 20 jaar (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 DMARD anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die etanercept in combinatie met methotrexaat kreeg, hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores in zowel week 24 als week 52 dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van etanercept in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van etanercept of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

Klinische werkzaamheidsresultaten in maand 12: vergelijking van etanercept versus methotrexaat versus etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekte duur van 6 maanden tot 20 jaar

Eindpunt		Methotrexaat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + methotrexaat (n = 231)
ACR-responsen ^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	(Score ^b) Aanvang	5,5	5,7	5,5
	(Score ^b) Week 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissie ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
	Week 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden, zijn als non-responders beschouwd.

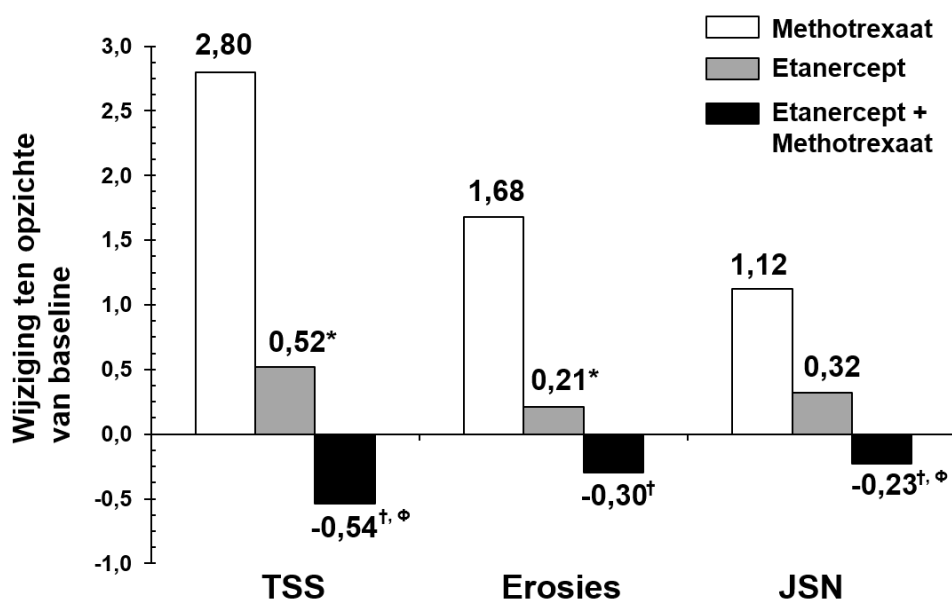
^b Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.

^c Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6.

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = $p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* methotrexaat en $\Phi = p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* etanercept.

In maand 12 was de radiografische progressie significant minder in de etanerceptgroep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

Radiografische progressie: vergelijking van etanercept *versus* methotrexaat *versus* etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekte duur van 6 maanden tot 20 jaar (resultaten in maand 12)



Paarsgewijze vergelijking p-waarden: * = $p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept *versus* methotrexaat, † = $p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* methotrexaat en $\Phi = p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* etanercept.

Significante voordelen van etanercept in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van etanercept of van methotrexaat werden ook in maand 24 waargenomen. Evenzo zijn de significante voordelen van etanercept als monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook in maand 24 waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt als progressief werden beschouwd, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering $\leq 0,5$) in maand 24 hoger in de groep die etanercept in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen etanercept of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%; $p < 0,05$). Het verschil tussen alleen etanercept en alleen methotrexaat was ook significant ($p < 0,05$). Onder de patiënten die de volledige therapie van 24 maanden in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg etanercept (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg etanercept en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg etanercept. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee behandelingenregimes met etanercept waren in week 8 vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data in week 16 vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën.

Volwassen patiënten met arthritis psoriatica

De werkzaamheid van etanercept werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) in ten minste een van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaque psoriasis met een kwalificerende doellaesie ≥ 2 cm in diameter.

De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en corticosteroiden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende ≥ 2 maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat ≤ 25 mg/week methotrexaat blijven gebruiken. Doses van 25 mg etanercept (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden subcutaan toegediend tweemaal per week gedurende 6 maanden. Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn *open-label* verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde studie

Arthritis psoriatica-respons		Percentage patiënten	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Maand 3	15	59 ^b
	Maand 6	13	50 ^b
ACR 50	Maand 3	4	38 ^b
	Maand 6	4	37 ^b
ACR 70	Maand 3	0	11 ^b
	Maand 6	1	9 ^c
PsARC	Maand 3	31	72 ^b
	Maand 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept SC tweemaal per week

^b $p < 0,001$, etanercept *versus* placebo

^c $p < 0,01$, etanercept *versus* placebo

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen, waren de klinische responsen duidelijk bij het eerste bezoek (in week 4) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Etanercept was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit ($p < 0,001$) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdstip bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdstippen bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met etanercept, in vergelijking met placebo ($p < 0,001$).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica-onderzoek geëvalueerd.

Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en in maand 6, 12 en 24. De gemodificeerde TSS in maand 12 wordt in onderstaande tabel weergegeven. In een analyse waarin alle patiënten die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt als progressief werden beschouwd, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering $\leq 0,5$) in maand 12 hoger in de groep die etanercept kreeg dan in de placebogroep (respectievelijk 73% *versus* 47%, $p \leq 0,001$). Het effect van etanercept op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere

gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

Gemiddelde (SF) verandering in totale *sharp-score* op jaarbasis ten opzichte van baseline

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

SF = standaardfout

^a p = 0,0001

Behandeling met etanercept resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van etanercept bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica

De werkzaamheid van etanercept bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg etanercept vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïncludeerd waarvan er 203 werden behandeld met etanercept. In de grootste van deze onderzoeken (n = 277) werden patiënten geïncludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS) van ≥ 30 voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van ≥ 30 voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen van de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroïden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylose van de wervelkolom werden niet geïncludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg etanercept (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden subcutaan toegediend tweemaal per week gedurende 6 maanden bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een verbetering van $\geq 20\%$ op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS 70-responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met etanercept al 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek

Spondylitis ankylopoetica-respons	Percentage patiënten	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
Week 2	22	46 ^a
Maand 3	27	60 ^a
Maand 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Week 2	7	24 ^a
Maand 3	13	45 ^a
Maand 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Week 2	2	12 ^b
Maand 3	7	29 ^b
Maand 6	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept *versus* placebo

^b p = 0,002, etanercept *versus* placebo

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die etanercept kregen, waren de klinische responsen duidelijk bij het eerste bezoek (week 2) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden behandeling. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of niet gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg etanercept (twee SC injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend *versus* 25 mg etanercept tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het doseringsregime van eenmaal per week 50 mg en het doseringsregime van tweemaal per week 25 mg waren vergelijkbaar.

Volwassen patiënten met niet-radiografisch waarneembare axiale spondyloartritis

De werkzaamheid van etanercept bij patiënten met niet-radiografisch waarneembare axiale spondyloartritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloartritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde *New York*-criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg etanercept of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een *open-label* periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg etanercept kregen. De ontsteking werd bij aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met etanercept in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten in week 12 weer.

Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerde nr-AxSpa-onderzoek: percentage patiënten dat eindpunten bereikt

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Etanercept n = 103 tot 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS - gedeeltelijke remissie	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Van sommige patiënten werden niet voor elk eindpunt volledige gegevens ontvangen

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$; ^b: $< 0,01$ en ^c: $< 0,05$, respectievelijk tussen etanercept en placebo

In week 12 was er een statistisch significante verbetering in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacale (SI-) gewricht gemeten door MRI voor patiënten die etanercept kregen. Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline was 3,8 voor de met etanercept behandelde ($n = 95$) versus 0,8 voor de met placebo behandelde ($n = 105$) patiënten ($p < 0,001$). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met etanercept behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht ($n = 153$) en 1,40 voor de wervelkolom ($n = 154$).

Etanercept vertoonde een statistisch significante grotere verbetering vanaf baseline tot week 12 in vergelijking met placebo bij de meeste beoordelingen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score en SF-36 Physical Component Score.

Patiënten met nr-AxSpa die etanercept kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.

Volwassen patiënten met plaque psoriasis

Etanercept wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten, zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI < 50 of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van etanercept versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen etanercept met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van etanercept onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep dat PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) in week 12.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten ≥ 18 jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar $\geq 10\%$ van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdentwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg etanercept ($n = 57$) of placebo ($n = 55$) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Etanercept werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelperiode kregen de patiënten placebo of een van de drie bovengenoemde etanerceptdoseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met etanercept (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg etanercept of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten *open-label* 25 mg etanercept tweemaal per week voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg etanercept of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten *open-label* 50 mg etanercept eenmaal per week gedurende nog eens 12 weken.

Bij onderzoek 1 bereikte van de met etanercept behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons in week 12 (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ($p < 0,0001$). In week 24 had 56% van de patiënten in de met etanercept behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo-behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

Resposen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4

Respos (%)	Onderzoek 2					Onderzoek 3			Onderzoek 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg BIW (tweemaal per week)		50 mg BIW (tweemaal per week)			25 mg BIW (tweemaal per week)	50 mg BIW (tweemaal per week)		50 mg QW (eenmaal per week)	50 mg QW (eenmaal per week)
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =
166	162	162	164	164	193	196	196	46	96	90	
	wk 12	wk 12	wk 24 ^a	wk 12	wk 24 ^a	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ vergeleken met placebo

^a Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg etanercept 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.

^b *Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Bij de patiënten met plaque psoriasis die etanercept kregen, waren tijdens het eerste bezoek (week 2) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die in week 24 een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound (PASI \geq 150% van de uitgangswaarde) en voor de tijd tot relaps (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen baseline en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een gemiddelde tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden. Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs dat ondersteunde dat herbehandeling met etanercept bij patiënten met initiële respons op de behandeling gunstig zou kunnen zijn.

In onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis etanercept in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek, zette de verbetering in respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met etanercept behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 in week 12 (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) ($p < 0,0001$). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 in week 24.

In *open-label* langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin etanercept werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in korte termijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen ziektekenmerken bij aanvang zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringsmogelijkheid (onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

Antilichamen tegen etanercept

In het serum van een aantal met etanercept behandelde patiënten zijn antilichamen tegen etanercept gedetecteerd. Deze antilichamen zijn over het algemeen niet-neutraliserend en van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyartritis, pauciartritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdale ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison (<0,2 mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) etanercept subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van etanercept of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als 30% verbetering in ten minste drie uit zes en 30% verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als 30% verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en 30% verbetering in niet meer dan één uit zes JCA kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op etanercept bleven opvlamming van de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ($p=0,007$). Vanaf de start

van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte 116 dagen voor patiënten die etanercept kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op etanercept bleven verder van maand drie tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van etanercept gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van etanercept-monotherapie (n=103), etanercept plus methotrexaat (n=294), of methotrexaatmonotherapie (n=197) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8 versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoartritis (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met etanercept in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met etanercept vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met etanercept een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om de effecten van discontinuering of verlaging van de aanbevolen dosering van etanercept te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

Pediatrische patiënten met plaque psoriasis

De werkzaamheid van etanercept werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score ≥ 3 , betrekking hebbend op $\geq 10\%$ van het BSA, en PASI ≥ 12). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fotherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg etanercept (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar etanercept een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

Pediatrische plaque psoriasis - uitkomsten na 12 weken

	Etanercept 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Afkorting: sPGA - *static Physician Global Assessment*

^a p < 0,0001 vergeleken met placebo

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg etanercept (tot maximaal 50 mg) gedurende nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-label-periode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar etanercept. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van etanercept 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrie patiënten met plaque psoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken. Langetermijnervaring met etanercept was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week, zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg etanercept was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ en was de oppervlakte onder de curve $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{u/ml}$.

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren respectievelijk C_{max} van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van 297 mg*u/l vs. 316 mg*u/l). In een *open-label cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers, bleek etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* $466 \mu\text{g} \times \text{u/ml}$ en $474 \mu\text{g} \times \text{u/ml}$ voor respectievelijk 50 mg etanercept eenmaal per week (n = 154) en 25 mg tweemaal per week (n = 148).

Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l, terwijl het distributievolume bij *steady-state* 10,4 l is.

Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van etanercept vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij een nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij een leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

Ouderen

Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

In een onderzoek naar polyarticulairverlopende juveniele idiopathische artritis met etanercept kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg etanercept/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

Pediatrische patiënten met plaque psoriasis

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een *steady state* varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische onderzoeken met etanercept was er geen duidelijke dosisbeperkende of doelorgaan toxiciteit. Etanercept wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met etanercept vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Etanercept induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1000 mg/kg. Etanercept lokte geen dosisbeperkende of doelorgaan toxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering

(15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat

Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een spuit uit de koelkast heeft genomen, moet u ongeveer 30 minuten wachten tot de Benepali-oplossing in de spuit op kamertemperatuur is gekomen. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Benepali kan bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Benepali dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit van kleurloos glas (type I-glas) met roestvrijstalen naald, rubber naalddopje en rubber zuiger met 0,51 ml oplossing.

Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuiten, multiverpakkingen met 8 (2 verpakkingen van 4) voorgevulde spuiten en multiverpakkingen met 24 (6 verpakkingen van 4) voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Vóór injectie moet men de Benepali voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde spuit. De oplossing dient helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel te zijn, en kan kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiters, rubriek 7, 'Instructies voor gebruik'.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/005
EU/1/15/1074/006
EU/1/15/1074/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg etanercept.

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 50 mg etanercept.

Etanercept is een humaan tumornecrosefactorreceptor-p75 Fc-fusie-eiwit geproduceerd met recombinant-DNA-techniek in een zoogdierexpressiesysteem van het Chinese hamsterovarium. Etanercept is een dimeer van een chimerisch eiwit dat via genetische manipulatie tot stand komt door fusie van de extracellulaire ligandbindingsplaats van humane tumornecrosefactorreceptor-2 (TNFR2/p75) met het Fc-fragment van humaan IgG1. Deze Fc-component bevat het verbindingsdeel, CH₂- en CH₃-regionen, maar niet de CH₁-regio van IgG1. Etanercept bevat 934 aminozuren en heeft een schijnbaar moleculair gewicht van circa 150 kilodalton. De specifieke activiteit van etanercept is $1,7 \times 10^6$ eenheden/mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel en geformuleerd bij een pH $6,2 \pm 0,3$. De osmolaliteit van de oplossing is 325 ± 35 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Benepali in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, waarbij de respons op *disease-modifying antirheumatic drugs*, waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd), ontoereikend is gebleken.

Benepali kan als monotherapie worden gegeven in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat ongeschikt is.

Benepali is tevens geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Het is gebleken dat Benepali, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek, reduceert en het lichamenlijk functioneren verbetert.

Juvenile idiopathische artritis

Behandeling van polyarthritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoarthritis bij kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van arthritis psoriatica bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op methotrexaat of die methotrexaat niet verdroegen.

Behandeling van enthesitis-gerelateerde artritis bij adolescenten vanaf 12 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdroegen.

Etanercept is niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen waarbij de respons op vorige behandeling met een *disease-modifying antirheumatic drug* (ziektewijzigend antireumatisch geneesmiddel), ontoereikend is gebleken. Het is gebleken dat etanercept het lichamenlijk functioneren van patiënten met arthritis psoriatica verbetert en de snelheid van progressie van perifere gewrichtsschade, gemeten door middel van röntgenonderzoek, vermindert bij patiënten met polyarticulaire symmetrische subtypen van de aandoening.

Axiale spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica

Behandeling van volwassenen met ernstige actieve spondylitis ankylopoetica met ontoereikende respons op conventionele therapie.

Niet-radiografische axiale spondyloarthritis

Behandeling van volwassenen met ernstige niet-radiografische axiale spondyloarthritis met objectieve verschijnselen van ontsteking, zoals aangegeven door een verhoogd C-reefief proteïne (CRP) en/of aangetoond door middel van magnetische kernspinresonantie (MRI), die een ontoereikende respons hebben gehad op niet-steroidale ontstekingsremmers (non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAID's).

Chronische plaque psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen zonder respons op, of met een contra-indicatie of intolerantie voor, andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet-A licht (PUVA) (zie rubriek 5.1).

Pediatrieche plaque psoriasis

Behandeling van chronische ernstige plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar met onvoldoende controle door, of intolerantie voor, andere systemische therapieën of fototherapieën.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Benepali dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juvenile idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloarthritis, of plaque psoriasis of pediatrieche plaque psoriasis. Aan met Benepali behandelde patiënten dient een 'Patiëntenwaarschuwingkaart' te worden gegeven.

Benepali is beschikbaar in sterktes van 25 en 50 mg.

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosering is 50 mg etanercept eenmaal per week toegediend (zie rubriek 5.1).

Arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en niet-radiografische axiale spondyloartritis

De aanbevolen dosering is 50 mg etanercept, eenmaal per week toegediend.

Beschikbare gegevens suggereren dat voor alle bovengenoemde indicaties een klinische respons gewoonlijk binnen 12 behandelweken wordt bereikt. Indien een patiënt niet reageert binnen dit tijdsbestek dient een vervolgbehandeling zorgvuldig te worden overwogen.

Plaques psoriasis

De aanbevolen dosering is 50 mg etanercept, eenmaal per week toegediend. Als alternatief kan voor maximaal 12 weken tweemaal per week 50 mg worden gebruikt, indien nodig gevolgd door een dosering van 50 mg eenmaal per week. De behandeling met Benepali dient te worden voortgezet tot remissie wordt bereikt, gedurende maximaal 24 weken. Voortdurende behandeling na 24 weken kan geschikt zijn voor sommige volwassen patiënten (zie rubriek 5.1). De behandeling dient te worden gestaakt bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen. Als herbehandeling met Benepali is geïndiceerd, dient dezelfde richtlijn over de behandelingsduur te worden gevolgd. De dosis dient 50 mg eenmaal per week te zijn.

Bijzondere populaties

Nier- en leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Ouderen

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk. Dosering en toediening zijn dezelfde als bij volwassenen van 18-64 jaar.

Pediatrische patiënten

Benepali is uitsluitend beschikbaar als voorgevulde spuit van 25 mg, voorgevulde spuit van 50 mg en voorgevulde pen van 50 mg.

Het is dus niet mogelijk om Benepali toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg nodig hebben. Pediatrische patiënten die een andere dosis dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg nodig hebben, mogen geen Benepali krijgen. Als er een alternatieve dosis nodig is, moeten andere etanerceptproducten worden gebruikt die een dergelijke optie aanbieden.

De dosis etanercept is gebaseerd op het lichaamsgewicht van pediatrische patiënten. Patiënten die minder dan 62,5 kg wegen, moeten nauwkeurig gedoseerd worden op basis van mg/kg gebruikmakend van het poeder en het oplosmiddel voor oplossing voor injectie of het poeder voor oplossing voor injectie (zie hieronder de dosering voor specifieke indicaties). Patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen met vaste dosis worden gedoseerd.

Juveniele idiopathische artritis

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis), tweemaal per week toegediend als subcutane injectie met een interval van 3-4 dagen tussen twee doses, of 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week toegediend. Het stoppen van de behandeling dient overwogen te worden bij patiënten die geen respons laten zien na 4 maanden.

Een injectieflacon met 10 mg kan geschikter zijn voor toediening aan kinderen met juveniele idiopathische artritis die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 tot 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsdata uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2

tot 3 jaar oud, die eenmaal per week 0,8 mg/kg subcutaan toegediend krijgen, vergelijkbaar is met dat bij volwassenen en kinderen van 4 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van etanercept bij kinderen jonger dan 2 jaar in de indicatie juveniele idiopathische artritis.

Pediatrische plaque psoriasis (leeftijd 6 jaar en ouder)

De aanbevolen dosering is 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week gedurende maximaal 24 weken. De behandeling dient gestaakt te worden bij patiënten die na 12 weken geen respons vertonen.

Wanneer een herhalingsbehandeling met Benepali geïndiceerd wordt, dient bovenstaande richtlijn voor de duur van de behandeling opgevolgd te worden. De dosering dient 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) eenmaal per week te zijn.

Er is in het algemeen geen geëigend gebruik van etanercept bij kinderen jonger dan 6 jaar in de indicatie plaque psoriasis.

Wijze van toediening

Benepali is voor subcutaan gebruik (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor gebruik'.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Sepsis of kans op sepsis.

Behandeling met Benepali mag niet worden begonnen bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verhogen, dienen de merknaam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk te worden gedocumenteerd (of vermeld) in het patiëntendossier.

Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Benepali op infecties te worden gecontroleerd, met inachtneming van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van etanercept die ongeveer 70 uur is (bereik: 7 tot 300 uur).

Ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties, inclusief invasieve schimmelinfecties, listeriose en legionellose, zijn bij gebruik van etanercept gemeld (zie rubriek 4.8). Deze infecties werden veroorzaakt door bacteriën, mycobacteriën, schimmels, virussen en parasieten (inclusief protozoa). In sommige gevallen werden specifieke schimmel- en andere opportunistische infecties niet herkend, resulterend in vertraging van passende behandeling en soms overlijden. Bij het evalueren van patiënten voor infecties dient rekening te worden gehouden met het risico van de patiënt op relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycoses).

Patiënten bij wie tijdens behandeling met Benepali een nieuwe infectie ontstaat, dienen nauwgezet in de gaten gehouden te worden. Als bij een patiënt een ernstige infectie ontstaat, moet de toediening van Benepali worden stopgezet. De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn niet geëvalueerd bij patiënten met chronische infecties. Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten als zij het gebruik van Benepali overwegen bij patiënten met een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties

of met onderliggende ziektes die een predispositie kunnen vormen voor infecties, zoals gevorderde of slecht gereguleerde diabetes.

Tuberculose

Bij patiënten die werden behandeld met etanercept is melding gemaakt van gevallen van actieve tuberculose, waaronder miliaire tuberculose en extrapulmonale tuberculose.

Voordat behandeling met Benepali wordt begonnen, moeten alle patiënten worden onderzocht op zowel actieve als inactieve ('latente') tuberculose. Deze controle dient een gedetailleerde anamnese met een persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk eerder contact met tuberculose en eerdere en/of huidige immunosuppressieve therapie te omvatten. Bij alle patiënten dienen gepaste screeningstests, d.w.z. een tuberculinehuidtest en thoraxfoto, te worden uitgevoerd (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenwaarschuwingskaart' te noteren. Voorschrijvers worden herinnerd aan de kans op vals-negatieve uitslag van de tuberculinehuidtest, met name bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, dient geen behandeling met Benepali te worden gestart. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient een antituberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Benepali te beginnen, en in overeenstemming met lokale aanbevelingen. In deze situatie, dient de voordeel/risicobalans van behandeling met Benepali zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten moeten worden geïnstrueerd medische hulp in te roepen als er tijdens of na behandeling met Benepali verschijnselen/symptomen ontstaan die op tuberculose duiden (bijv. aanhoudend hoesten, vermageren/gewichtsverlies, subfebrile temperatuur).

Reactivering van hepatitis B

Bij patiënten die eerder met het hepatitis B-virus (HBV) geïnfecteerd zijn en gelijktijdig TNF-antagonisten hadden gekregen, inclusief etanercept, is reactivering van hepatitis B gemeld. Hieronder vallen meldingen van reactivering van hepatitis B bij patiënten die anti-HBc-positief waren maar HBsAg-negatief. Patiënten moeten worden getest op een HBV-infectie voordat de behandeling met Benepali wordt ingesteld. Bij patiënten die positief worden bevonden op HBV-infectie wordt raadpleging van een arts met expertise op het gebied van de behandeling van hepatitis B aanbevolen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Benepali bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met HBV. Deze patiënten moeten gecontroleerd worden op verschijnselen en symptomen van actieve HBV-infectie, gedurende de gehele therapie en gedurende een aantal weken na beëindiging van de therapie. Adequate gegevens van de behandeling van patiënten met HBV met antivirale therapie in combinatie met therapie met TNF-antagonisten zijn niet beschikbaar. Bij patiënten bij wie zich een HBV-infectie ontwikkelt, dient Benepali te worden gestopt en een effectieve antivirale behandeling en een adequate ondersteunende behandeling te worden gestart.

Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die etanercept kregen. Benepali dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis C.

Gelijktijdige behandeling met anakinra

Gelijktijdige toediening van etanercept en anakinra is in verband gebracht met een groter risico op ernstige infecties en neutropenie vergeleken met toediening van etanercept alleen. Voor deze combinatie is geen groter klinisch voordeel aangetoond. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Benepali en anakinra afgeraden (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en etanercept tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Allergische reacties

Allergische reacties die geassocieerd waren met toediening van etanercept werden vaak gemeld. De allergische reacties bestonden uit angio-oedeem en urticaria; er zijn ernstige reacties opgetreden. Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient de behandeling met Benepali onmiddellijk te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gestart.

Immunosuppressie

Bij TNF-antagonisten, waaronder etanercept, bestaat de mogelijkheid dat de afweer van de gastheer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast, aangezien TNF ontstekingen medieert en de cellulaire immuunresponsen moduleert. In een onderzoek van 49 volwassen patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met etanercept was er geen bewijs van verlaging van vertraagd-type overgevoeligheid, verlaging van immunoglobulineniveaus of een verandering in de grootte van effectorcelpopulaties.

Twee patiënten met juveniele idiopathische artritis ontwikkelden varicella-infectie en verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequelae verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Benepali en profylactische behandeling met Varicella Zoster Immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn niet geëvalueerd bij patiënten met immunosuppressie.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Vaste en hematopoëtische maligniteiten (huidkankers uitgezonderd)

Tijdens de postmarketingperiode waren er meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinomen en lymfomen) (zie rubriek 4.8).

In de gecontroleerde gedeelten van klinische trials naar TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfoom waargenomen bij patiënten die een TNF-antagonist kregen dan bij controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die TNF-antagonisttherapie kregen. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfoom en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurige, zeer actieve ontstekingsziekte, hetgeen de risicoschatting compliceert.

Op basis van de huidige kennis kan een mogelijk risico op het ontstaan van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of vaste maligniteiten bij patiënten die met een TNF-antagonist behandeld worden, niet worden uitgesloten. Er dient voorzichtigheid te worden betracht bij het overwegen van behandeling met TNF-antagonisten bij patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of bij het voortzetten van de behandeling bij patiënten bij wie een maligniteit is ontstaan.

Postmarketing zijn er maligniteiten, enkele fataal, gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar) die zijn behandeld met TNF-antagonisten (bij de start van de behandeling \leq 18 jaar oud), waaronder etanercept. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gevallen representeerden een variëteit van verschillende maligniteiten waaronder zeldzame maligniteiten die vooral geassocieerd worden met immunosuppressie. Een risico op de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

Huidkankers

Melanoom en niet-melanoom (non-melanoom huidkanker – NMHK) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten, waaronder etanercept. Postmarketinggevallen van merkelcelcarcinoom zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met etanercept. Het wordt aanbevolen om periodiek huidonderzoek te verrichten bij alle patiënten, in het bijzonder bij hen die een verhoogd risico hebben op huidkanker.

Bij de gecombineerde resultaten van gecontroleerde klinische onderzoeken, werden meer gevallen van NMHK waargenomen bij patiënten die etanercept kregen vergeleken met de controlepatiënten, vooral bij patiënten met psoriasis.

Vaccinaties

Levende vaccins dienen niet gelijktijdig met Benepali te worden gegeven. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de secundaire transmissie van infecties door levende vaccins bij patiënten die etanercept krijgen. In een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd klinisch onderzoek bij volwassen patiënten met arthritis psoriatica kregen 184 patiënten ook een multivalent pneumokokkenpolysaccharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysaccharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen etanercept kregen. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

Vorming van autoantilichamen

Behandeling met Benepali zou kunnen resulteren in de vorming van auto-immuunantilichamen (zie rubriek 4.8).

Hematologische reacties

Zeldzame gevallen van pancytopenie en zeer zeldzame gevallen van aplastische anemie, sommige met een fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met etanercept. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten die worden behandeld met Benepali die een voorgeschiedenis hebben van bloeddyscrasieën. Aan alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies in te winnen wanneer de patiënt tijdens het gebruik van Benepali verschijnselen en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloeddyscrasieën of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid). Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld. Als bloeddyscrasieën worden bevestigd, dient het gebruik van Benepali te worden beëindigd.

Neurologische aandoeningen

Er zijn zeldzame meldingen geweest van demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die zijn behandeld met etanercept (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er zeer zeldzame meldingen geweest van perifere demyeliniserende polyneuropathieën (inclusief guillain-barrés-yndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie). Hoewel er geen klinische onderzoeken zijn gedaan naar het effect van behandeling met etanercept bij patiënten met multipale sclerose, hebben klinische onderzoeken met andere TNF-antagonisten bij patiënten met multipale sclerose een verhoogde activiteit van de ziekte laten zien. Een zorgvuldige risico/batenanalyse, inclusief een neurologische beoordeling, wordt aanbevolen indien Benepali wordt voorgeschreven aan patiënten met een bestaande of net ontstane demyeliniserende ziekte, of aan patiënten waarvan wordt gedacht dat ze een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een demyeliniserende aandoening.

Combinatietherapie

In een twee jaar durend gecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis, resulteerde de combinatie van etanercept met methotrexaat niet in onverwachte veiligheidsbevindingen en het veiligheidsprofiel van etanercept in combinatie met methotrexaat was gelijk aan profielen die gerapporteerd zijn in onderzoeken met alleen etanercept en alleen methotrexaat. Langetermijn onderzoeken om de veiligheid van de combinatie te bepalen zijn aan de gang. De veiligheid van etanercept op de lange termijn in combinatie met andere *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) is niet vastgesteld.

Het gebruik van etanercept in combinatie met andere systemische therapieën of fotherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

Nier- en leverfunctiestoornis

Op basis van farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) is aanpassing van de dosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen niet noodzakelijk. De klinische ervaring bij zulke patiënten is beperkt.

Congestief hartfalen

Artsen dienen voorzichtigheid te betrachten bij gebruik van Benepali bij patiënten met congestief hartfalen (CHF). Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verergering van CHF, met en zonder aanwijsbare precipiterende factoren, bij patiënten die etanercept gebruikten. Er zijn ook zeldzame (< 0,1%) meldingen geweest van nieuw optreden van CHF, waaronder CHF bij patiënten zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen. Sommige van deze patiënten waren onder de 50 jaar. In verband met gebrek aan werkzaamheid zijn twee grote klinische studies waarin het gebruik van etanercept bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, voortijdig beëindigd. Hoewel ze niet doorslaggevend zijn, duiden gegevens van een van deze studies erop dat CHF mogelijk verergert bij patiënten die aan de behandeling met etanercept waren toegewezen.

Alcoholische hepatitis

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase II-onderzoek met 48 gehospitaliseerde patiënten die werden behandeld met etanercept of placebo voor matige tot ernstige alcoholische hepatitis, was etanercept niet effectief en de mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met etanercept was significant hoger na 6 maanden. Dientengevolge dient Benepali niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Benepali gebruiken bij patiënten die ook matige tot ernstige alcoholische hepatitis hebben.

Wegener-granulomatose

Een placebogecontroleerd onderzoek, waarin 89 volwassen patiënten met etanercept werden behandeld naast de standaardtherapie (waaronder cyclofosfamide of methotrexaat en glucocorticoiden) voor een mediane duur van 25 maanden, heeft niet aangetoond dat etanercept een effectieve behandeling is voor Wegener-granulomatose. De incidentie van verscheidene typen van non-cutane maligniteiten was significant hoger bij patiënten die met etanercept behandeld werden dan in de controlegroep. Benepali wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Na initiatie van etanercept bij patiënten die geneesmiddelen voor diabetes kregen, zijn er meldingen gedaan van hypoglykemie waarvoor een vermindering van antidiabetische geneesmiddelen bij enkele van deze patiënten noodzakelijk was.

Bijzondere populaties

Ouderen

In de fase III-onderzoeken met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica werden er geen verschillen waargenomen met betrekking tot bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en ernstige infecties tussen patiënten van 65 jaar of ouder die etanercept kregen en jongere patiënten. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden bij het behandelen van ouderen en er dient in het bijzonder gelet te worden op het optreden van infecties.

Pediatrische patiënten

Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om, indien mogelijk, pediatrische patiënten alle immunisaties zoals die overeenkomen met de geldende immunisatierichtlijnen toe te dienen voordat zij beginnen met behandeling met etanercept (zie 'Vaccinaties' hierboven).

Inflammatoire darmziekten (IBD) en uveïtis bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (JIA)

Er zijn meldingen geweest van IBD en uveïtis bij JIA-patiënten tijdens de behandeling met etanercept (zie rubriek 4.8).

Benepali bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met anakinra

Bij volwassen patiënten die gelijktijdig werden behandeld met etanercept en anakinra werd een hoger percentage ernstige infecties vastgesteld vergeleken met patiënten die of alleen met etanercept, of alleen met anakinra behandeld werden (historische data).

Bovendien werd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij volwassen patiënten die al methotrexaat kregen en tevens werden behandeld met etanercept en anakinra, een hoger aantal ernstige infecties (7%) en neutropenie vastgesteld dan bij patiënten die behandeld werden met etanercept (zie rubriek 4.4 en 4.8). De combinatie etanercept en anakinra heeft geen klinisch voordeel aangetoond; deze combinatie wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige behandeling met abatacept

In klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van abatacept en etanercept tot een toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze combinatie heeft geen klinisch voordeel aangetoond; dergelijk gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met sulfasalazine

In een klinisch onderzoek van volwassen patiënten die vastgestelde doses sulfasalazine kregen, waaraan etanercept was toegevoegd, ervoeren patiënten in de combinatiegroep een statistisch significante daling in het gemiddelde aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen etanercept of alleen sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is niet bekend. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij een combinatietherapie met sulfasalazine overwegen.

Non-interacties

Bij klinisch onderzoek werden geen interacties waargenomen bij toediening van etanercept samen met glucocorticoïden, salicylaten (behalve sulfasalazine), niet-steroïdale ontstekingsremmers (*non-steroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID's), analgetica of methotrexaat. Zie rubriek 4.4 voor vaccinatieadvies.

Er werden geen klinisch significante farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddelinteracties waargenomen in onderzoek met methotrexaat, digoxine of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dient geadviseerd te worden om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Benepali en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen aan van schade aan de foetus of aan de neonatale rat als gevolg van etanercept. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in een observationeel onderzoek die zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept, met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (aangepaste odds-ratio 2,4, 95%-BI: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. Het gebruik van Benepali wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Soms:	bronchitis, cystitis, huidinfecties)* Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, septische artritis, sepsis en parasitaire infectie)*
Zelden:	Tuberculose, opportunistische infecties (waaronder invasieve schimmel-, protozoale, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en <i>Legionella</i>)*
Niet bekend:	<i>Listeria</i> , reactivering van hepatitis B
<i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):</i>	
Soms:	Niet-melanomen* (zie rubriek 4.4)
Zelden:	Lymfomen, melanomen (zie rubriek 4.4)
Niet bekend:	Leukemie, merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>	
Soms:	Trombocytopenie
Zelden:	Anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie*
Zeer zelden:	Aplastische anemie*
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Vaak:	Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), autoantilichaamvorming*
Soms:	Systemische vasculitis (waaronder antineutrofielencytoplasma-antistof- (ANCA-)vasculitis)
Zelden:	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoïdose
Niet bekend:	Macrofaagactivatiesyndroom*, verergering van symptomen van dermatomyositis
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zelden:	Epileptische aanvallen Gevallen van demyelinisatie van het CZS wijzend op multipale sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals optische neuritis en myelitis transversa (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden:	Perifere demyelinisatie, inclusief het guillain-barrésyndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4)
<i>Oogaandoeningen:</i>	
Soms:	Uveïtis, scleritis
<i>Hartaandoeningen:</i>	
Zelden:	Congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	
Soms:	Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Soms:	Verhoogde leverenzymen*
Zelden:	Auto-immuunhepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	Pruritus
Soms:	Angio-oedeem, urticaria, uitslag, psoriasiforme huiduitslag, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende en pustuleuze uitbraken, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen)
Zelden:	Cutane vasculitis (waaronder leukocytoclastische vasculitis), stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme
Zeer zelden:	Toxische epidermale necrolyse
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Zelden:	Subacute cutane lupus erythematosus, discoïde lupus erythematosus, lupusachtig syndroom
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe

Vaak:	plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)* Koorts
-------	---

* zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Honderdneuentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinische studies behandeld werden met etanercept gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, waaronder 231 patiënten die behandeld werden met etanercept in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend en actief gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidentie in deze klinische studies waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde populatie. Een totaal aantal van 2 maligniteiten werd gemeld in klinische onderzoeken die ongeveer 2 jaar duurden en die 240 met etanercept behandelde patiënten met artritis psoriatica omvatten. In klinische onderzoeken die gedurende meer dan 2 jaar werden uitgevoerd met 351 patiënten met spondylitis ankylopoetica, werden 6 maligniteiten gemeld onder de met etanercept behandelde patiënten. In een groep van 2711 patiënten met plaque psoriasis die met etanercept behandeld werden in dubbelblinde en *open-label* onderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 NMHK's gemeld.

In een groep van 7416 met etanercept behandelde patiënten in klinische studies voor reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

Tijdens de postmarketingperiode waren er ook meldingen van verscheidene maligniteiten (waaronder borst- en longcarcinoom en lymfoom) (zie rubriek 4.4).

Reacties op de injectieplaats

Vergeleken met placebo hadden patiënten met reumatische aandoeningen die met etanercept werden behandeld een significant hogere incidentie van reacties op de plaats van injectie (36% *versus* 9%). Reacties op de plaats van injectie vonden gewoonlijk plaats in de eerste maand. De gemiddelde duur was ongeveer 3 tot 5 dagen. Voor de meerderheid van de reacties op de plaats van injectie in de met etanercept behandelde groep werd geen behandeling gegeven en de meerderheid van de patiënten die wel behandeld werden, kregen lokale preparaten, zoals corticosteroiden, of orale antihistaminica. Daarnaast ontwikkelden zich bij sommige patiënten geheugenreacties op de plaats van injectie, die werden gekarakteriseerd door een huidreactie op de meest recente plaats van injectie, samen met een simultane verschijning van reacties op de plaats van de vorige injecties. Deze reacties waren in het algemeen van voorbijgaande aard en keerden niet terug in de loop van de behandeling.

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met plaque psoriasis ontwikkelde ongeveer 13,6% van de met etanercept behandelde patiënten reacties op de plaats van injectie vergeleken met 3,4% van de met placebo behandelde patiënten gedurende de eerste 12 weken van behandeling.

Ernstige infecties

In placebogecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met de noodzaak tot ziekenhuisopnames of intraveneuze antibiotica) waargenomen. Ernstige infecties traden op in 6,3% van de patiënten met reumatoïde artritis die met etanercept behandeld werden gedurende maximaal 48 maanden. Deze bestonden uit abces (op verschillende plaatsen), bacteriëmie, bronchitis, bursitis, cellulitis, cholecystitis, diarree, diverticulitis, endocarditis (verdenking), gastro-enteritis, hepatitis B, herpes zoster, beenulcus, mondinfectie, osteomyelitis, otitis, peritonitis, pneumonie, pyelonefritis, sepsis, septische artritis, sinusitis, huidinfectie, huidulcus, urineweginfectie, vasculitis en wondinfectie. In het twee jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek waarin patiënten werden behandeld met alleen etanercept, of alleen methotrexaat of met etanercept in combinatie met methotrexaat, waren de aantallen ernstige infecties gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Het kan echter niet worden uitgesloten dat de combinatie van etanercept en methotrexaat verband zou kunnen houden met een verhoogd percentage infecties.

Er waren geen verschillen in infectiepercentages tussen patiënten die behandeld werden met etanercept en die behandeld werden met placebo voor plaque psoriasis in placebogecontroleerde onderzoeken die tot 24 weken duurden. Ernstige infecties die de met etanercept behandelde patiënten ondervonden, waren cellulitis, gastro-enteritis, pneumonie, cholecystitis, osteomyelitis, gastritis, appendicitis, *streptokokkenfasciitis*, myositis, septische shock, diverticulitis en abces. In de dubbelblinde en *open-label* arthritis psoriatica-onderzoeken meldde 1 patiënt een ernstige infectie (pneumonie).

Ernstige en fatale infecties zijn gerapporteerd tijdens het gebruik van etanercept; gemelde pathogenen waren onder andere bacteriën, mycobacteriën (waaronder *M. tuberculosis*), virussen en schimmels. Sommige hebben plaatsgevonden binnen enkele weken na het starten van de behandeling met etanercept bij patiënten met onderliggende ziektes (bijv. diabetes, congestief hartfalen, een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectie) naast hun reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4). Behandeling met etanercept zou de mortaliteit kunnen verhogen bij patiënten met vastgestelde sepsis.

Opportunistische infecties zijn gemeld in associatie met etanercept, inclusief invasieve schimmel-, parasitaire (inclusief protozoale), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde dataset van klinische onderzoeken was de totale incidentie van opportunistische infecties 0,09% voor de 15.402 patiënten die etanercept kregen. De incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 0,06 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren. In postmarketingervaring bestond ongeveer de helft van alle wereldwijde *case reports* van opportunistische infecties uit invasieve schimmelinfecties. De meest voorkomende gerapporteerde invasieve schimmelinfecties omvatten *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* en *Histoplasma*. Invasieve schimmelinfecties veroorzaakten meer dan de helft van de overlijdensgevallen onder patiënten die opportunistische infecties ontwikkelden. De meerderheid van de meldingen met een fatale uitkomst was bij patiënten met pneumonie door *Pneumocystis*, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op autoantilichamen. Van de patiënten met reumatoïde artritis die geëvalueerd werden op antinucleaire antilichamen (ANA) was het percentage patiënten dat nieuwe positieve ANA ontwikkelde ($\geq 1:40$) hoger bij de met etanercept behandelde patiënten (11%) dan bij de met placebo behandelde patiënten (5%). Het percentage patiënten dat nieuwe positieve anti-ds-DNA ontwikkelde was ook groter met radio-immunobepaling (15% van de patiënten die behandeld werden met etanercept vergeleken met 4% van de met placebo-behandelde patiënten) en met de *Crithidia lucida*-test (3% van de met etanercept behandelde patiënten vergeleken met geen van de met placebo-behandelde patiënten). Van de patiënten die behandeld werden met etanercept was de proportie die anticardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo-behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met etanercept op het ontstaan van auto-immunziekten is niet bekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere autoantilichamen hebben ontwikkeld in samenhang met een lupusachtig syndroom of uitslag welke qua klinische presentatie en biopsie vergelijkbaar is met subactieve huidlupus of discoïde lupus.

Pancytopenie en aplastische anemie

Er waren postmarketingmeldingen van pancytopenie en aplastische anemie waarvan sommige een fatale afloop hadden (zie rubriek 4.4).

Interstitiële longaandoening

Er waren postmarketingmeldingen van interstitiële longaandoening (inclusief pneumonitis en longfibrose) waarvan sommige een fatale afloop hadden.

Gelijktijdige behandeling met anakinra

In onderzoeken waarin volwassen patiënten gelijktijdig behandeld werden met etanercept en anakinra, werd een hoger percentage ernstige infecties gevonden dan bij patiënten die alleen met etanercept behandeld werden en bij 2% van de patiënten (3/139) ontwikkelde zich neutropenie (absoluut aantal

neutrofielen < 1000/mm³). Eén neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Verhoogde leverenzymen

In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,54% (frequentie soms). In de dubbelblinde periodes van gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van de bijwerking verhoogde leverenzymen 4,18% (frequentie vaak).

Pediatrische patiënten

Bijwerkingen bij pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

In het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen met juveniele idiopathische artritis overeenkomstig in frequentie en type met de bijwerkingen die gezien werden bij volwassenen. Verschillen met volwassenen en andere speciale overwegingen staan beschreven in de volgende paragrafen.

De typen infecties die werden gezien in klinische studies met patiënten van 2 tot 18 jaar met juveniele idiopathische artritis waren meestal licht tot matig en kwamen overeen met de typen infecties die vaak gezien worden bij poliklinische pediatrische patiënten. Ernstige bijwerkingen die werden gerapporteerd omvatten varicella met verschijnselen en symptomen van aseptische meningitis die zonder sequela verdwenen (zie ook rubriek 4.4), appendicitis, gastro-enteritis, depressie/persoonlijkheidsstoornis, huidulcus, oesofagitis/gastritis, septische shock door groep A-streptokokken, diabetes mellitus type I en infectie van weke delen en postoperatieve wonden.

In één onderzoek met kinderen van 4 tot 17 jaar met juveniele idiopathische artritis liepen 43 van de 69 (62%) kinderen een infectie op terwijl ze etanercept kregen gedurende 3 maanden van het onderzoek (deel 1, *open-label*). De frequentie en ernst van de infecties was vergelijkbaar bij 58 patiënten die de 12 maanden durende *open-label* extensiotherapie afgerond hadden. De typen en proportie van bijwerkingen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis waren gelijk aan die gezien werden in onderzoeken met etanercept bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis en waren merendeels licht van aard. Verschillende bijwerkingen werden meer gerapporteerd bij 69 patiënten met juveniele idiopathische artritis die gedurende 3 maanden etanercept kregen dan bij de 349 volwassen patiënten met reumatoïde artritis. Deze omvatten hoofdpijn (19% van de patiënten, 1,7 gebeurtenissen per patiëntjaar), misselijkheid (9%, 1,0 gebeurtenis per patiëntjaar), buikpijn (19%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar) en braken (13%, 0,74 gebeurtenissen per patiëntjaar).

Er waren 4 meldingen van macrofaagactivatiesyndroom in klinische studies met juveniele idiopathische artritis.

Er zijn, afkomstig uit postmarketingbronnen, meldingen geweest van inflammatoire darmziekten en uveïtis bij JIA-patiënten tijdens de behandeling met etanercept, waaronder een zeer klein aantal gevallen van terugkerende klachten na wedertoediening (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen bij kinderen met plaque psoriasis

In een 48 weken durend onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met plaque psoriasis waren de gemelde bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in eerdere onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis werden gezien.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinische studies van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg/m², gevolgd door subcutane doses van 16 mg/m², tweemaal per week toegediend. Eén patiënt met reumatoïde artritis diende zichzelf per ongeluk gedurende 3 weken tweemaal per week 62 mg etanercept subcutaan toe zonder bijwerkingen te ervaren. Er is geen bekend antidotum tegen etanercept.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, tumornecrosefactoralfa- (TNF- α -)remmers, ATC-code: L04AB01

Benepali is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Tumornecrosefactor (TNF) is een dominant cytokine in het ontstekingsproces van reumatoïde artritis. Verhoogde TNF-spiegels worden ook gevonden in het synovium en psoriatische plaques van patiënten met arthritis psoriatica en in het serum en synoviale weefsel van patiënten met spondylitis ankylopoetica. Bij plaque psoriasis, leidt infiltratie door ontstekingscellen waaronder T-cellen, tot verhoogde TNF-spiegels in psoriatische laesies vergeleken met spiegels in onaangetaste huid. Etanercept is een competitieve remmer van de TNF-binding aan de receptoren op het celoppervlak en remt daarmee de biologische activiteit van TNF. TNF en lymfotoxine zijn pro-inflammatoire cytokinen die met twee verschillende receptoren van het celoppervlak binden: de 55-kilodalton (p55) en 75-kilodalton (p75) tumornecrosefactorreceptoren (TNFR's). Beide TNFR's bestaan van nature in membraangebonden en oplosbare vormen. Van oplosbare TNFR's wordt verondersteld dat zij de biologische activiteit van TNF reguleren.

TNF en lymfotoxine bestaan voornamelijk als homotrimeren, waarbij hun biologische activiteit afhankelijk is van *cross-linking* aan celoppervlakgebonden TNFR's. Dimere oplosbare receptoren, zoals etanercept, bezitten een grotere affiniteit voor TNF dan monomere receptoren en zijn aanzienlijk sterkere competitieve remmers van de binding van TNF aan zijn cellulaire receptoren. Daarnaast zorgt het gebruik van een immunoglobuline-Fc-regio als fusie-element in de constructie van een dimere receptor voor een langere serumhalfwaardetijd.

Werkingsmechanisme

Veel aspecten van de gewrichtspathologie in reumatoïde artritis en spondylitis ankylopoetica en de huidpathologie van plaque psoriasis worden gemedieerd door pro-inflammatoire moleculen die met elkaar verbonden worden in een netwerk dat onder controle staat van TNF. Het werkingsmechanisme van etanercept berust vermoedelijk op een competitieve remming van TNF-binding aan de celoppervlakgebonden TNFR; hierdoor wordt een door TNF-gemedieerde cellulaire respons voorkomen door TNF biologisch inactief te maken. Mogelijk kan etanercept ook biologische responsen moduleren die worden gecontroleerd door additionele, later in het ontstekingsproces werkende moleculen (bijv. cytokines, adhesiemoleculen of proteinasen) die door TNF worden geïnduceerd of gereguleerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Deze paragraaf geeft gegevens weer van vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met volwassenen met reumatoïde artritis, één onderzoek met volwassenen met arthritis psoriatica, één onderzoek met volwassenen met spondylitis ankylopoetica, één onderzoek met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloarthritis, vier onderzoeken met volwassenen met plaque psoriasis, drie onderzoeken met juveniele idiopathische artritis en één onderzoek met pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

Volwassen patiënten met reumatoïde artritis

De werkzaamheid van etanercept werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. Het onderzoek evalueerde 234 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (RA) die niet gereageerd hadden op therapie met ten minste één maar niet meer dan vier *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Doses van 10 mg of 25 mg etanercept of placebo werden tweemaal per week subcutaan toegediend gedurende 6 opeenvolgende maanden. De resultaten van dit gecontroleerde onderzoek werden uitgedrukt in een percentage verbetering in reumatoïde artritis volgens responscriteria van het *American College of Rheumatology* (ACR).

ACR 20- en ACR 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met etanercept in maand 3 en 6 dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: etanercept 62% en 59%, placebo 23% en 11% in respectievelijk maand 3 en 6; ACR 50: etanercept 41% en 40%, placebo 8% en 5% in respectievelijk maand 3 en 6; $p \leq 0,01$ etanercept *versus* placebo op alle tijdstippen voor zowel ACR 20- als ACR 50-responsen).

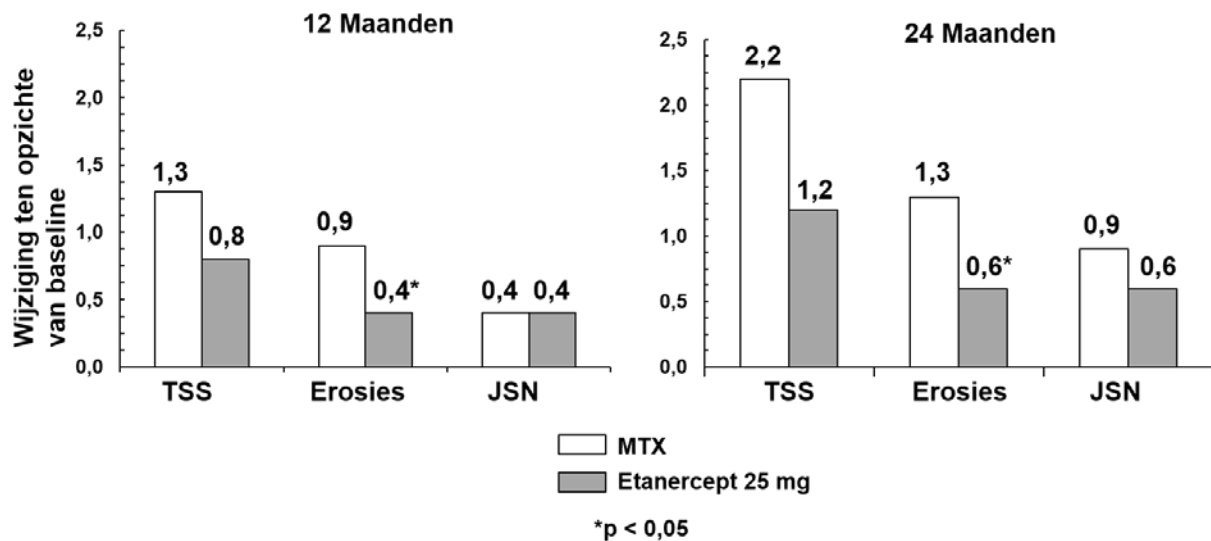
Ongeveer 15% van de patiënten die etanercept kregen, bereikte een ACR 70-respons in maand 3 en maand 6, vergeleken met minder dan 5% in de placeboarm. Onder patiënten die etanercept kregen, verscheen de klinische respons meestal binnen 1 tot 2 weken na het begin van de therapie en bijna altijd binnen 3 maanden. Een dosisrespons werd gezien: resultaten met 10 mg lagen tussen placebo en 25 mg in. Etanercept was significant beter dan placebo in zowel alle componenten van de ACR-criteria als andere maten voor RA-ziekteactiviteit die niet zijn geïnccludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, psychische gezondheid, algemene gezondheidstoestand en subdomeinen van artritisgerelateerde gezondheidstoestand werd elke 3 maanden afgenomen gedurende het onderzoek. Alle subdomeinen van de HAQ waren verbeterd bij patiënten die werden behandeld met etanercept vergeleken met controlepatiënten in maand 3 en 6.

Na het beëindigen van de behandeling met etanercept kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van *open-label* onderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met etanercept na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang van de respons als bij patiënten die etanercept kregen zonder onderbreking van de therapie. In *open-label* verlengde behandelingsonderzoeken waarin patiënten etanercept kregen toegediend zonder onderbreking, werden aanhoudende duurzame responsen waargenomen tot 10 jaar.

De werkzaamheid van etanercept werd vergeleken met methotrexaat in een derde gerandomiseerde actief gecontroleerd onderzoek met geblindeerde radiografische evaluaties als primair eindpunt bij 632 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis (minder dan 3 jaar ziekteduur), die nooit met methotrexaat behandeld waren. Doses van 10 mg of 25 mg etanercept werden tweemaal per week gedurende maximaal 24 maanden subcutaan (SC) toegediend. De doses methotrexaat werden verhoogd van 7,5 mg per week tot een maximum van 20 mg per week gedurende de eerste 8 weken van de studie en voortgezet tot maximaal 24 maanden. De klinische verbetering, waaronder intrede van werking binnen 2 weken die gezien werd met 25 mg etanercept, was vergelijkbaar met de vorige onderzoeken en bleef in stand tot 24 maanden. Bij aanvang hadden patiënten een matige graad van invaliditeit, met gemiddelde HAQ-scores van 1,4 tot 1,5. Behandeling met 25 mg etanercept resulteerde in een substantiële verbetering in maand 12, waarbij ongeveer 44% van de patiënten een normale HAQ-score (lager dan 0,5) bereikte. Dit voordeel werd behouden in het tweede jaar van dit onderzoek.

In dit onderzoek werd structurele schade van de gewrichten radiografisch bepaald en weergegeven als verandering in de *Total Sharp Score* (TSS) en zijn componenten de *Erosion Score* en de *Joint Space Narrowing Score* (JSN). Röntgenfoto's van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en in maand 6, 12 en 24. De dosis van 10 mg etanercept had consequent minder effect op structurele schade dan de dosis van 25 mg. Etanercept 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel in maand 12 als in maand 24. De verschillen tussen methotrexaat en etanercept 25 mg in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

Radiografische progressie: vergelijking van etanercept versus methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekte duur van < 3 jaar



In een ander actief gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek werden klinische werkzaamheid, veiligheid en radiografische progressie bij RA-patiënten die behandeld werden met etanercept alleen (tweemaal per week 25 mg), methotrexaat alleen (7,5 tot 20 mg per week, mediane dosis 20 mg) en de combinatie van etanercept en methotrexaat gelijktijdig gestart, vergeleken bij 682 volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis met een ziekte duur van 6 maanden tot 20 jaar (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 DMARD anders dan methotrexaat.

Patiënten in de therapiegroep die etanercept in combinatie met methotrexaat kreeg, hadden significant hogere ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-responsen en verbetering van DAS- en HAQ-scores in zowel week 24 als week 52 dan patiënten in elk van beide monotherapiegroepen (resultaten zijn weergegeven in de onderstaande tabel). Significante voordelen van etanercept in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van etanercept of van methotrexaat werden ook na 24 maanden waargenomen.

Klinische werkzaamheidsresultaten in maand 12: vergelijking van etanercept versus methotrexaat versus etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekte duur van 6 maanden tot 20 jaar

Eindpunt		Methotrexaat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + methotrexaat (n = 231)
ACR-responsen ^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	(Score ^b) Aanvang	5,5	5,7	5,5
	(Score ^b) Week 52	3,0	3,0	2,3 ^{†, Φ}
	Remissie ^c	14%	18%	37% ^{†, Φ}
HAQ	Uitgangswaarde	1,7	1,7	1,8
	Week 52	1,1	1,0	0,8 ^{†, Φ}

^a Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden, zijn als non-responders beschouwd.

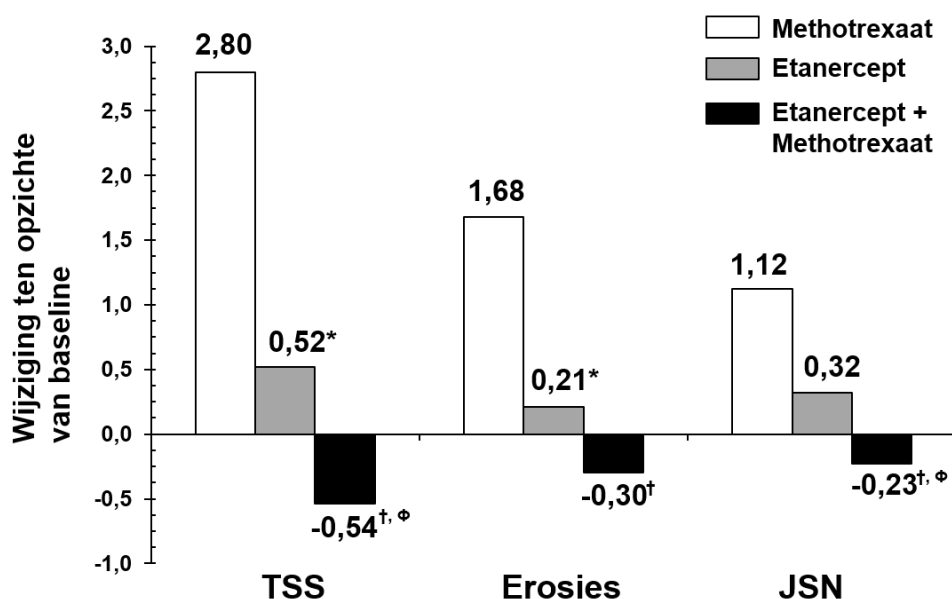
^b Waarden voor *Disease Activity Score* (DAS) zijn gemiddelden.

^c Remissie is gedefinieerd als DAS < 1,6.

Paarsgewijze vergelijking p-waarden: † = $p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* methotrexaat en $\Phi = p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* etanercept.

In maand 12 was de radiografische progressie significant minder in de etanerceptgroep dan in de methotrexaatgroep, terwijl de combinatie significant beter was dan beide monotherapieën wat betreft vertraging van radiografische progressie (zie onderstaande afbeelding).

Radiografische progressie: vergelijking van etanercept *versus* methotrexaat *versus* etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA met een ziekte duur van 6 maanden tot 20 jaar (resultaten in maand 12)



Paarsgewijze vergelijking p-waarden: * = $p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept *versus* methotrexaat, † = $p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* methotrexaat en $\Phi = p < 0,05$ voor vergelijkingen van etanercept + methotrexaat *versus* etanercept.

Significante voordelen van etanercept in combinatie met methotrexaat in vergelijking met monotherapie van etanercept of van methotrexaat werden ook in maand 24 waargenomen. Evenzo zijn de significante voordelen van etanercept als monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook in maand 24 waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt als progressief werden beschouwd, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering $\leq 0,5$) in maand 24 hoger in de groep die etanercept in combinatie met methotrexaat kreeg dan in de groepen die alleen etanercept of alleen methotrexaat kregen (respectievelijk 62%, 50% en 36%; $p < 0,05$). Het verschil tussen alleen etanercept en alleen methotrexaat was ook significant ($p < 0,05$). Onder de patiënten die de volledige therapie van 24 maanden in het onderzoek hadden afgemaakt, waren de percentages van patiënten zonder progressie respectievelijk 78%, 70% en 61%.

De veiligheid en werkzaamheid van 50 mg etanercept (twee subcutane injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend, werden geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 420 patiënten met actieve RA. In dit onderzoek kregen 53 patiënten placebo, 214 patiënten kregen eenmaal per week 50 mg etanercept en 153 patiënten kregen tweemaal per week 25 mg etanercept. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van de twee behandelingenregimes met etanercept waren in week 8 vergelijkbaar in hun effect op verschijnselen en symptomen van RA; data in week 16 vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën. Een enkele injectie etanercept van 50 mg/ml bleek bio-equivalent aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

Volwassen patiënten met arthritis psoriatica

De werkzaamheid van etanercept werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 205 patiënten met arthritis psoriatica. Patiënten hadden een leeftijd tussen 18 en 70 jaar en hadden actieve arthritis psoriatica (≥ 3 gezwollen gewrichten en ≥ 3 gevoelige gewrichten) in ten minste een van de volgende vormen: (1) distale interfalangeale (DIP) betrokkenheid; (2) polyarticulaire artritis (afwezigheid van reumatoïde nodules en aanwezigheid van psoriasis); (3) arthritis mutilans; (4) asymmetrische arthritis psoriatica; of (5) spondylitisachtige ankylose. De patiënten hadden ook plaque psoriasis met een kwalificerende doellaesie ≥ 2 cm in diameter.

De patiënten werden eerder behandeld met NSAID's (86%), DMARD's (80%) en corticosteroiden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende ≥ 2 maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat ≤ 25 mg/week methotrexaat blijven gebruiken. Doses van 25 mg etanercept (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden subcutaan toegediend tweemaal per week gedurende 6 maanden. Aan het eind van het dubbelblinde onderzoek konden de patiënten deelnemen aan een langetermijn *open-label* verlengingsonderzoek voor een totale duur van maximaal 2 jaar.

Klinische responsen werden uitgedrukt in percentages van patiënten die de ACR 20-, ACR 50- en ACR 70-respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde studie

Arthritis psoriatica-respons		Percentage patiënten	
		Placebo n = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Maand 3	15	59 ^b
	Maand 6	13	50 ^b
ACR 50	Maand 3	4	38 ^b
	Maand 6	4	37 ^b
ACR 70	Maand 3	0	11 ^b
	Maand 6	1	9 ^c
PsARC	Maand 3	31	72 ^b
	Maand 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept SC tweemaal per week

^b $p < 0,001$, etanercept *versus* placebo

^c $p < 0,01$, etanercept *versus* placebo

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen, waren de klinische responsen duidelijk bij het eerste bezoek (in week 4) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden van behandeling. Etanercept was significant beter dan placebo in alle maten van ziekteactiviteit ($p < 0,001$) en de responsen waren vergelijkbaar met en zonder gelijktijdige methotrexaattherapie. De kwaliteit van leven bij patiënten met arthritis psoriatica werd op ieder tijdstip bepaald met behulp van de invaliditeitsindex van de HAQ. De invaliditeitsindexscore was significant verbeterd op alle tijdstippen bij patiënten met arthritis psoriatica die behandeld werden met etanercept, in vergelijking met placebo ($p < 0,001$).

Radiografische veranderingen werden in het arthritis psoriatica-onderzoek geëvalueerd.

Radiografische beelden van handen en polsen werden verkregen bij aanvang en in maand 6, 12 en 24. De gemodificeerde TSS in maand 12 wordt in onderstaande tabel weergegeven. In een analyse waarin alle patiënten die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt als progressief werden beschouwd, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering $\leq 0,5$) in maand 12 hoger in de groep die etanercept kreeg dan in de placebogroep (respectievelijk 73% *versus* 47%, $p \leq 0,001$). Het effect van etanercept op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet gedurende het tweede jaar. De vertraging van perifere

gewrichtsschade werd waargenomen bij patiënten met polyarticulaire symmetrische gewrichtsaandoeningen.

Gemiddelde (SF) verandering in totale *sharp-score* op jaarbasis ten opzichte van baseline

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

SF = standaardfout

^a p = 0,0001

Behandeling met etanercept resulteerde in verbetering van lichamelijk functioneren gedurende de dubbelblinde periode en dit voordeel werd gehandhaafd gedurende de blootstelling op langere termijn van maximaal 2 jaar.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van etanercept bij patiënten met spondylitis ankylopoetica-achtige en arthritis mutilans psoriatische artropathieën vanwege het kleine aantal patiënten dat werd bestudeerd.

Er is geen onderzoek uitgevoerd onder patiënten met arthritis psoriatica waarbij gebruik werd gemaakt van het doseringsregime van 50 mg eenmaal per week. Bewijs van werkzaamheid van het doseringsregime van eenmaal per week bij deze patiëntenpopulatie is gebaseerd op data uit het onderzoek bij patiënten met spondylitis ankylopoetica.

Volwassen patiënten met spondylitis ankylopoetica

De werkzaamheid van etanercept bij spondylitis ankylopoetica werd onderzocht in 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken die de toediening van tweemaal per week 25 mg etanercept vergeleken met placebo. In totaal werden er 401 patiënten geïncludeerd waarvan er 203 werden behandeld met etanercept. In de grootste van deze onderzoeken (n = 277) werden patiënten geïncludeerd in de leeftijd van 18 tot 70 jaar met actieve spondylitis ankylopoetica gedefinieerd als scores op een visuele analoge schaal (VAS) van ≥ 30 voor de gemiddelde duur en intensiteit van ochtendstijfheid plus VAS-scores van ≥ 30 voor ten minste 2 van de volgende 3 parameters: algemene beoordeling van de patiënt; gemiddelde van VAS-waarden voor nachtelijke pijn in de rug en totale pijn in de rug; gemiddelde van 10 vragen van de *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI). Patiënten die DMARD's, NSAID's of corticosteroïden toegediend kregen konden hiermee doorgaan met stabiele doses. Patiënten met algehele ankylose van de wervelkolom werden niet geïncludeerd in het onderzoek. Doses van 25 mg etanercept (gebaseerd op dosisbepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis) of placebo werden subcutaan toegediend tweemaal per week gedurende 6 maanden bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een verbetering van $\geq 20\%$ op ten minste 3 van de 4 *Assessment in Ankylosing Spondylitis*-(ASAS-)gebieden (algemene beoordeling van de patiënt, pijn in de rug, BASFI en ontsteking) en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. ASAS 50- en ASAS 70-responsen gebruikten dezelfde criteria met respectievelijk een verbetering van 50% en een verbetering van 70%.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met etanercept al 2 weken na de start van de therapie in een significante verbetering van de ASAS 20, ASAS 50 en ASAS 70.

Responsen van patiënten met spondylitis ankylopoetica in een placebogecontroleerd onderzoek

Spondylitis ankylopoetica-respons	Percentage patiënten	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
Week 2	22	46 ^a
Maand 3	27	60 ^a
Maand 6	23	58 ^a
ASAS 50		
Week 2	7	24 ^a
Maand 3	13	45 ^a
Maand 6	10	42 ^a
ASAS 70		
Week 2	2	12 ^b
Maand 3	7	29 ^b
Maand 6	5	28 ^b

^a p < 0,001, etanercept *versus* placebo

^b p = 0,002, etanercept *versus* placebo

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die etanercept kregen, waren de klinische responsen duidelijk bij het eerste bezoek (week 2) en bleven gehandhaafd gedurende 6 maanden behandeling. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of niet gelijktijdige therapie kregen bij aanvang.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in 2 kleinere onderzoeken van spondylitis ankylopoetica.

In een vierde onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van 50 mg etanercept (twee SC injecties van 25 mg), eenmaal per week toegediend *versus* 25 mg etanercept tweemaal per week toegediend geëvalueerd in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 356 patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica. De veiligheids- en werkzaamheidsprofielen van het doseringsregime van eenmaal per week 50 mg en het doseringsregime van tweemaal per week 25 mg waren vergelijkbaar.

Volwassen patiënten met niet-radiografisch waarneembare axiale spondyloartritis

De werkzaamheid van etanercept bij patiënten met niet-radiografisch waarneembare axiale spondyloartritis (nr-AxSpa) werd onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In het onderzoek werden 215 volwassen patiënten geëvalueerd (aangepaste *intent-to-treat*-populatie) met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud), gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de ASAS-classificatiecriteria voor axiale spondyloartritis, maar die niet voldeden aan de gewijzigde *New York*-criteria voor AS. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In de dubbelblinde periode kregen patiënten gedurende 12 weken wekelijks 50 mg etanercept of placebo. De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 40) was een verbetering van 40% op minstens drie van de vier ASAS-gebieden en afwezigheid van verslechtering op het overige gebied. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een *open-label* periode waarin alle patiënten gedurende nog eens 92 weken wekelijks 50 mg etanercept kregen. De ontsteking werd bij aanvang van het onderzoek (uitgangswaarde) en in week 12 en in week 104 beoordeeld aan de hand van MRI's van het sacro-iliacaal gewricht en de wervelkolom.

Vergeleken met placebo resulteerde de behandeling met etanercept in een statistisch significante verbetering van de ASAS 40, ASAS 20 en ASAS 5/6. Er werd ook een significante verbetering waargenomen voor de ASAS gedeeltelijke remissie en voor BASDAI 50. Onderstaande tabel geeft de resultaten in week 12 weer.

Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerde nr-AxSpa-onderzoek: percentage patiënten dat eindpunten bereikt

Dubbelblinde klinische responsen in week 12	Placebo n = 106 tot 109*	Etanercept n = 103 tot 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS - gedeeltelijke remissie	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Van sommige patiënten werden niet voor elk eindpunt volledige gegevens ontvangen

**ASAS=Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^a: $p < 0,001$; ^b: $< 0,01$ en ^c: $< 0,05$, respectievelijk tussen etanercept en placebo

In week 12 was er een statistisch significante verbetering in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacale (SI-) gewricht gemeten door MRI voor patiënten die etanercept kregen. Gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline was 3,8 voor de met etanercept behandelde ($n = 95$) versus 0,8 voor de met placebo behandelde ($n = 105$) patiënten ($p < 0,001$). In week 104 was de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de SPARCC-score, zoals gemeten aan de hand van MRI bij alle met etanercept behandelde patiënten, 4,64 voor het SI-gewricht ($n = 153$) en 1,40 voor de wervelkolom ($n = 154$).

Etanercept vertoonde een statistisch significante grotere verbetering vanaf baseline tot week 12 in vergelijking met placebo bij de meeste beoordelingen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), EuroQol 5D Overall Health State Score en SF-36 Physical Component Score.

Patiënten met nr-AxSpa die etanercept kregen, hadden een duidelijke klinische respons bij het eerste bezoek (2 weken). Deze bleef gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysieke functie bleven ook gehandhaafd tijdens de 2 jaar durende therapie. De gegevens van deze 2-jarige periode lieten geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien. In week 104 waren 8 patiënten gevorderd tot een bilaterale graad 2-score. Deze score is vastgesteld met behulp van spinale radiografie volgens de gewijzigde New York radiologische criteria, wat een indicatie is voor axiale spondylartropathie.

Volwassen patiënten met plaque psoriasis

Etanercept wordt aanbevolen voor gebruik bij patiënten, zoals gedefinieerd in rubriek 4.1. Patiënten met “onvoldoende respons” in de doelpopulatie worden gedefinieerd als onvoldoende respons (PASI < 50 of PGA minder dan goed) of verergering van de ziekte tijdens de behandeling, en die adequaat gedoseerd werden gedurende een voldoende lange periode om respons te beoordelen met ten minste elk van de drie voornaamste beschikbare systemische therapieën.

De werkzaamheid van etanercept versus andere systemische therapieën bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis (responsief op andere systemische therapieën) is niet geëvalueerd in onderzoeken met een directe vergelijking tussen etanercept met andere systemische therapieën. In plaats daarvan zijn de veiligheid en werkzaamheid van etanercept onderzocht in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid in alle vier de onderzoeken was de proportie van de patiënten per behandelgroep dat PASI 75 bereikt had (ten minste een verbetering van 75% in de *Psoriasis Area and Severity Index*-score vanaf aanvang) in week 12.

Onderzoek 1 was een fase II-onderzoek bij patiënten ≥ 18 jaar met actieve maar klinisch stabiele plaque psoriasis waar $\geq 10\%$ van het lichaamsoppervlak bij betrokken was. Honderdentwaalf (112) patiënten werden gerandomiseerd en kregen tweemaal per week een dosis van 25 mg etanercept ($n = 57$) of placebo ($n = 55$) gedurende 24 weken.

Onderzoek 2 evalueerde 652 patiënten met chronische plaque psoriasis met gebruik van dezelfde inclusiecriteria als in onderzoek 1 met de toevoeging van een minimale *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) van 10 bij de screening. Etanercept werd toegediend in doseringen van eenmaal per week 25 mg, tweemaal per week 25 mg of tweemaal per week 50 mg gedurende 6 opeenvolgende maanden. Gedurende de eerste 12 weken van de dubbelblinde behandelperiode kregen de patiënten placebo of een van de drie bovengenoemde etanerceptdoseringen. Na 12 weken van behandeling begonnen de patiënten in de placebogroep een geblindeerde behandeling met etanercept (25 mg tweemaal per week); patiënten in de actieve behandelingsgroepen continueerden tot week 24 de dosis waarvoor zij oorspronkelijk gerandomiseerd waren.

Onderzoek 3 evalueerde 583 patiënten en had dezelfde inclusiecriteria als onderzoek 2. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 25 mg of 50 mg etanercept of placebo tweemaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten *open-label* 25 mg etanercept tweemaal per week voor nog eens 24 weken.

Onderzoek 4 evalueerde 142 patiënten en had vergelijkbare inclusiecriteria als onderzoeken 2 en 3. Patiënten in dit onderzoek kregen een dosis van 50 mg etanercept of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken en daarna kregen alle patiënten *open-label* 50 mg etanercept eenmaal per week gedurende nog eens 12 weken.

Bij onderzoek 1 bereikte van de met etanercept behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons in week 12 (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ($p < 0,0001$). In week 24 had 56% van de patiënten in de met etanercept behandelde groep de PASI 75 bereikt vergeleken met 5% van de met placebo-behandelde patiënten. De belangrijkste resultaten uit onderzoek 2, 3 en 4 staan hieronder vermeld.

Resposen van patiënten met psoriasis in onderzoeken 2, 3 en 4

Respos (%)	Onderzoek 2					Onderzoek 3			Onderzoek 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg BIW (tweemaal per week)		50 mg BIW (tweemaal per week)			25 mg BIW (tweemaal per week)	50 mg BIW (tweemaal per week)		50 mg QW (eenmaal per week)	50 mg QW (eenmaal per week)
		n =	n =	n =	n =		n =	n =		n =	n =
166	162	162	164	164	193	196	196	46	96	90	
	wk 12	wk 12	wk 24 ^a	wk 12	wk 24 ^a	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 12	wk 24 ^a
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b , schoon of bijna schoon	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ vergeleken met placebo

^a Er zijn in onderzoeken 2 en 4 geen statistische vergelijkingen met placebo gemaakt in week 24 omdat de oorspronkelijke placebogroep vanaf week 13 tot week 24 25 mg etanercept 2x/week of 50 mg eenmaal per week kreeg.

^b *Dermatologist Static Global Assessment*. Schoon of bijna schoon gedefinieerd als 0 of 1 op een schaal van 0 tot 5.

Bij de patiënten met plaque psoriasis die etanercept kregen, waren tijdens het eerste bezoek (week 2) significante responsen zichtbaar ten opzichte van placebo, die gehandhaafd bleven gedurende 24 weken van therapie.

Onderzoek 2 had ook een geneesmiddelvrije periode gedurende welke bij patiënten die in week 24 een PASI-verbetering van ten minste 50% bereikten de behandeling werd gestopt. Patiënten werden geobserveerd zonder behandeling voor het voorkomen van rebound (PASI \geq 150% van de uitgangswaarde) en voor de tijd tot relaps (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen baseline en week 24). Gedurende de geneesmiddelvrije periode keerden de symptomen van psoriasis geleidelijk terug met een gemiddelde tijd tot terugkeer van de ziekte van 3 maanden. Er werden geen opvlamming als reboundeffect en geen aan psoriasis gerelateerde ernstige bijwerkingen waargenomen. Er was enig bewijs dat ondersteunde dat herbehandeling met etanercept bij patiënten met initiële respons op de behandeling gunstig zou kunnen zijn.

In onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis etanercept in week 12 tot 25 mg tweemaal per week verlaagd werd hun PASI 75-respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg tweemaal per week kregen gedurende het hele onderzoek, zette de verbetering in respons zich door tussen week 12 en 36.

In onderzoek 4 bereikte in de met etanercept behandelde groep een grotere proportie patiënten PASI 75 in week 12 (38%) vergeleken met de placebogroep (2%) ($p < 0,0001$). Voor patiënten die gedurende het hele onderzoek 50 mg eenmaal per week kregen, bleven de werkzaamheidsresponsen verbeteren: 71% van de patiënten bereikte PASI 75 in week 24.

In *open-label* langetermijnonderzoeken (tot 34 maanden) waarin etanercept werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in korte termijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen ziektekenmerken bij aanvang zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringsmogelijkheid (onderbroken of continue). Dientengevolge dient de keuze voor onderbroken of continue behandeling te zijn gebaseerd op het oordeel van de arts en de individuele behoeften van de patiënt.

Antilichamen tegen etanercept

In het serum van een aantal met etanercept behandelde patiënten zijn antilichamen tegen etanercept gedetecteerd. Deze antilichamen zijn over het algemeen niet-neutraliserend en van voorbijgaande aard. Er lijkt geen correlatie te bestaan tussen antilichaamvorming en klinisch effect of bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

De veiligheid en werkzaamheid van etanercept zijn vastgesteld in een tweedelig onderzoek met 69 kinderen met polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis waarbij de juveniele idiopathische artritis op verschillende wijzen was begonnen (polyartritis, pauciartritis, systemisch begin). Patiënten van 4 tot 17 jaar met matig tot ernstig actieve polyarticulair-verlopende juveniele idiopathische artritis die niet reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen, werden geïncludeerd; patiënten bleven op een stabiele dosis van één niet-steroïdale ontstekingsremmend geneesmiddel en/of prednison (<0,2 mg/kg/dag of 10 mg maximaal). In deel 1 kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (maximaal 25 mg per dosis) etanercept subcutaan tweemaal per week. In deel 2 werden de patiënten met een klinische respons op dag 90 gerandomiseerd naar continuering van etanercept of placebo gedurende 4 maanden en beoordeeld op opvlamming van de ziekte. De respons werd gemeten met behulp van de ACR Pedi 30, gedefinieerd als 30% verbetering in ten minste drie uit zes en 30% verslechtering in niet meer dan één uit zes JCA-kerncriteria, waaronder het aantal actieve gewrichten, bewegingsbeperking, globale beoordeling door arts en patiënt/ouders, functionele beoordeling en bezinkingssnelheid erythrocyten (BSE). Opvlamming van de ziekte werd gedefinieerd als 30% verslechtering in drie uit zes JCA-kerncriteria en 30% verbetering in niet meer dan één uit zes JCA kerncriteria en een minimum van twee actieve gewrichten.

In deel 1 van het onderzoek lieten 51 van de 69 patiënten (74%) een klinische respons zien en werden ingesloten in deel 2. In deel 2 ervoeren 6 uit 25 (24%) patiënten die op etanercept bleven opvlamming van de ziekte, vergeleken met 20 uit 26 patiënten (77%) die placebo kregen ($p=0,007$). Vanaf de start

van deel 2 was de mediane tijd tot het plotseling opkomen van de ziekte 116 dagen voor patiënten die etanercept kregen en 28 dagen voor patiënten die placebo kregen. Van de patiënten die een klinische respons na 90 dagen lieten zien en in deel 2 van het onderzoek werden opgenomen, verbeterden enkele patiënten die op etanercept bleven verder van maand drie tot maand 7, terwijl degenen die placebo kregen niet verbeterden.

In een open-label veiligheidsextensieonderzoek hebben 58 pediatrische patiënten uit het bovengenoemd onderzoek (vanaf de leeftijd van 4 jaar bij start van inclusie) de toediening van etanercept gecontinueerd voor een periode tot 10 jaar. Het percentage ernstige bijwerkingen en ernstige infecties nam niet toe tijdens langdurige blootstelling.

Langetermijnveiligheid van etanercept-monotherapie (n=103), etanercept plus methotrexaat (n=294), of methotrexaatmonotherapie (n=197) is beoordeeld tot 3 jaar in een register van 594 kinderen van 2 tot 18 jaar oud met juveniele idiopathische artritis, van wie 39 kinderen 2 tot 3 jaar oud waren. Alles beschouwd werden infecties vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met etanercept in vergelijking met methotrexaat alleen (3,8 versus 2%), en de met etanercept geassocieerde infecties waren ernstiger van aard.

In een ander open-label, eenarmig onderzoek zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoarthritis (15 patiënten van 2 tot 4 jaar, 23 patiënten van 5 tot 11 jaar en 22 patiënten van 12 tot 17 jaar), 38 patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis (12 tot 17 jaar) en 29 patiënten met arthritis psoriatica (12 tot 17 jaar) behandeld met etanercept in een wekelijkse dosering van 0,8 mg/kg (tot een maximum van 50 mg per dosis) gedurende 12 weken. Bij ieder van de JIA-subtypes bereikte het merendeel van de patiënten de ACR Pedi 30-criteria en liet klinische verbetering zien op de secundaire eindpunten zoals aantal gevoelige gewrichten en globale beoordeling door de arts. Het veiligheidsprofiel was consistent met hetgeen in andere JIA-onderzoeken was waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met juveniele idiopathische artritis om de effecten van voortgezette therapie met etanercept vast te stellen bij patiënten die niet binnen drie maanden na het starten van de therapie met etanercept een respons laten zien. Bovendien zijn er geen onderzoeken uitgevoerd om de effecten van discontinuering of verlaging van de aanbevolen dosering van etanercept te bestuderen na langdurig gebruik bij patiënten met JIA.

Pediatrische patiënten met plaque psoriasis

De werkzaamheid van etanercept werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 211 kinderen in de leeftijd van 4 tot 17 jaar met matige tot ernstige plaque psoriasis (gedefinieerd als een sPGA score ≥ 3 , betrekking hebbend op $\geq 10\%$ van het BSA, en PASI ≥ 12). Patiënten die in aanmerking kwamen hadden een voorgeschiedenis van behandeling met fotherapie of systemische therapie of er werd bij hen onvoldoende controle bereikt met lokale therapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg etanercept (tot maximaal 50 mg) of placebo eenmaal per week gedurende 12 weken. In week 12 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar etanercept een positieve werkzaamheidsrespons (d.w.z PASI 75) dan degenen die gerandomiseerd waren naar placebo.

Pediatrische plaque psoriasis - uitkomsten na 12 weken

	Etanercept 0,8 mg/kg eenmaal per week (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%) ^a	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%) ^a	24 (23%)
sPGA “schoon” of “minimaal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

Afkorting: sPGA-static Physician Global Assessment

^a $p < 0,0001$ vergeleken met placebo

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg etanercept (tot maximaal 50 mg) gedurende nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-label-periode waren vergelijkbaar met de waargenomen responsen in de dubbelblinde periode.

Gedurende een gerandomiseerde geneesmiddelvrije periode hadden significant meer patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar placebo een terugval (verlies van PASI 75-respons) vergeleken met patiënten die opnieuw waren gerandomiseerd naar etanercept. Bij voortgezette behandeling werden responsen gehandhaafd gedurende 48 weken.

Langetermijnveiligheid en -effectiviteit van etanercept 0,8 mg/kg (tot maximaal 50 mg) eenmaal per week zijn bepaald in een open-label extensieonderzoek met 181 pediatrische patiënten met plaque psoriasis tot maximaal 2 jaar bovenop het 48 weken durend onderzoek hierboven besproken. Langetermijnervaring met etanercept was in het algemeen vergelijkbaar met het oorspronkelijke 48 weken durende onderzoek en liet geen nieuwe veiligheidsbevindingen zien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etanercept-serumwaarden werden bepaald door een *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)-methode, die zowel ELISA-reactieve degraderingsproducten als de originele verbinding kan detecteren.

Absorptie

Etanercept wordt langzaam vanuit de subcutane injectieplaats geabsorbeerd. Circa 48 uur na een enkelvoudige dosis wordt de maximale concentratie bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is 76%. Bij twee doses per week, zijn de concentraties bij een *steady state* naar verwachting ongeveer twee keer zo hoog als concentraties gemeten na enkelvoudige doses. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 25 mg etanercept was de gemiddelde gemeten maximale serumconcentratie bij gezonde vrijwilligers $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ en was de oppervlakte onder de curve $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \times \text{u/ml}$.

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg Enbrel (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg Enbrel (n=16), waren respectievelijk C_{max} van 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} van 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l en gedeeltelijke AUC van $297 \text{ mg} \cdot \text{u/l}$ vs. $316 \text{ mg} \cdot \text{u/l}$). In een *open-label cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers, bleek etanercept, toegediend als enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent aan twee gelijktijdige injecties van 25 mg/ml.

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met spondylitis ankylopoetica waren de AUC's van etanercept bij een *steady state* $466 \mu\text{g} \times \text{u/ml}$ en $474 \mu\text{g} \times \text{u/ml}$ voor respectievelijk 50 mg etanercept eenmaal per week (n = 154) en 25 mg tweemaal per week (n = 148).

Distributie

Er is een bi-exponentiële curve nodig om de concentratie-tijdscurve van etanercept te beschrijven. Het centrale distributievolume van etanercept is 7,6 l, terwijl het distributievolume bij *steady-state* 10,4 l is.

Eliminatie

Etanercept wordt langzaam uit het lichaam geklaard. De halfwaardetijd is lang, circa 70 uur. De klaring is ongeveer 0,066 l/u bij patiënten met RA, enigszins lager dan de waarde van 0,11 l/u gemeten bij gezonde vrijwilligers. Verder is de farmacokinetiek van etanercept vergelijkbaar bij patiënten met reumatoïde artritis, patiënten met spondylitis ankylopoetica en patiënten met plaque psoriasis.

Er is geen duidelijk farmacokinetisch verschil tussen mannen en vrouwen.

Lineariteit

Dosisproportionaliteit is niet formeel geëvalueerd, maar er is geen duidelijke verzadiging van de klaring over het dosisbereik.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

Ofschoon er na toediening van radioactief gelabeld etanercept bij zowel patiënten als vrijwilligers radioactiviteit in de urine wordt uitgescheiden, werden er geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut nierfalen. Bij een nierfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij een leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

Ouderen

Het effect van gevorderde leeftijd is bestudeerd middels farmacokinetische populatieanalyse van serumconcentraties van etanercept. Er werden geen verschillen gevonden in berekeningen van klaring en verdelingsvolume in de patiëntengroep van 65 tot 87 jaar vergeleken met de groep van jonger dan 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met juveniele idiopathische artritis

In een onderzoek naar polyarticulairverlopende juveniele idiopathische artritis met etanercept kregen 69 patiënten (leeftijd van 4 tot 17 jaar) twee keer per week 0,4 mg etanercept/kg toegediend gedurende drie maanden. De serumconcentraties waren gelijk aan die waargenomen bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis. De jongste kinderen (van 4 jaar oud) hadden een verminderde klaring (verhoogde klaring wanneer genormaliseerd voor gewicht) in vergelijking met oudere kinderen (van 12 jaar oud) en volwassenen. Simulatie van de dosering suggereert dat terwijl oudere kinderen (van 10-17 jaar oud) serumspiegels zullen hebben die dicht bij die van volwassenen liggen, jongere kinderen duidelijk lagere spiegels zullen hebben.

Pediatrische patiënten met plaque psoriasis

Kinderen met plaque psoriasis (leeftijd 4 tot 17 jaar) kregen 0,8 mg/kg (tot een maximale dosis van 50 mg per week) etanercept eenmaal per week gedurende maximaal 48 weken. De gemiddelde dalconcentraties in serum bij een steady state varieerden van 1,6 tot 2,1 mcg/ml na 12, 24 en 48 weken. Deze gemiddelde concentraties bij kinderen met plaque psoriasis waren vergelijkbaar met de concentraties die werden waargenomen bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (behandeld met 0,4 mg/kg etanercept tweemaal per week, tot een maximum dosis van 50 mg per week). Deze gemiddelde concentraties waren vergelijkbaar met de concentraties die werden gezien bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die werden behandeld met 25 mg etanercept tweemaal per week.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische onderzoeken met etanercept was er geen duidelijke dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit. Etanercept wordt beschouwd als niet-genotoxisch op basis van een batterij *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken. Carcinogeniciteitsonderzoeken en standaardbeoordelingen van fertiliteit en postnatale toxiciteit zijn niet uitgevoerd met etanercept vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen in knaagdieren.

Etanercept induceerde geen letaliteit of zichtbare tekenen van toxiciteit bij muizen of ratten na een enkelvoudige subcutane dosis van 2000 mg/kg of een enkelvoudige intraveneuze dosis van 1000 mg/kg. Etanercept lokte geen dosisbeperkende of doelorgaantoxiciteit uit in cynomolgusapen na subcutane toediening, tweemaal per week, gedurende 4 of 26 opeenvolgende weken in een dosering

(15 mg/kg) die resulteerde in AUC-gebaseerde geneesmiddelconcentraties in serum die meer dan 27 keer hoger waren dan deze verkregen bij patiënten bij de aanbevolen dosering van 25 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumchloride
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuiten of pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een spuit of een pen uit de koelkast heeft genomen, moet u ongeveer 30 minuten wachten tot de Benepali-oplossing in de spuit of de pen op kamertemperatuur is gekomen. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Benepali kan bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Benepali dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Voorgevulde spuit van kleurloos glas (type I-glas) met roestvrijstalen naald, rubber naalddopje en rubber zuiger met 0,98 ml oplossing.

Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuiten en meervoudige verpakkingen met 3 dozen, elk met 4 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

De voorgevulde pen bevat een voorgevulde spuit met Benepali. De spuit in de pen is vervaardigd uit kleurloos glas type I met een roestvrijstalen 27 gauge naald, rubber naalddopje en rubber zuiger.

Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde pennen en meervoudige verpakkingen met 3 dozen, elk met 4 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Vóór injectie moet men de Benepali voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde spuit. De oplossing dient helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel te zijn, en kan kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, ‘Instructies voor gebruik’.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Vóór injectie moet men de Benepali voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 30 minuten). Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde pen. Wanneer door het controlevenster wordt gekeken, dient de oplossing helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel te zijn, en kan deze kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevatten.

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, “Instructies voor gebruik”.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/001
EU/1/15/1074/002
EU/1/15/1074/003
EU/1/15/1074/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Denemarken

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Denemarken

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

1. Voorafgaand aan de lancering in elke lidstaat zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overeenstemming bereiken met de bevoegde autoriteit in die lidstaat over het definitieve voorlichtingsmateriaal, bestaande uit informatie voor alle zorgprofessionals die het product naar verwachting zullen gaan voorschrijven, over het juiste en veilige gebruik van de voorgevulde pen/voorgevulde spuit en hen te informeren dat het product niet bedoeld is voor gebruik door kinderen en adolescenten die minder wegen dan 62,5 kg. Tevens wordt een Patiëntenwaarschuwingskaart gegeven aan patiënten die Benepali gebruiken.

2. Het voorlichtingsmateriaal voor de zorgprofessional moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- Lesgids als hulp bij de training van de patiënten in het veilige gebruik van de voorgevulde pen/voorgevulde spuit
- Een naaldloos demonstratiemodel
- Materiaal om de zorgprofessionals eraan te herinneren dat Benepali niet bestemd is voor gebruik door kinderen en adolescenten die minder wegen dan 62,5 kg
- Instructiematerialen om de patiënten te laten zien.

3. De Patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende hoofdelementen te bevatten voor patiënten die met Benepali worden behandeld:

- Het risico op opportunistische infecties en tuberculose (tbc)
- Het risico op congestief hartfalen (CHF)
- Benepali is niet bestemd voor gebruik door kinderen en adolescenten die minder wegen dan 62,5 kg.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (25 mg VOORGEVULDE SPUIT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 25 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
MULTIVERPAKKINGEN VAN 8 EN 24 (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 25 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multiverpakking: 8 (2 verpakkingen met 4) voorgevulde spuiten
Multiverpakking: 24 (6 verpakkingen met 4) voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/006 multiverpakking met 8 voorgevulde spuit (2 verpakkingen van 4)
EU/1/15/1074/007 multiverpakking met 24 voorgevulde spuit (6 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(4 VOORGEVULDE SPUITEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 25 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde spuiten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/006 multiverpakking met 8 voorgevulde spuit (2 verpakkingen van 4)

EU/1/15/1074/007 multiverpakking met 24 voorgevulde spuit (6 verpakkingen van 4)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS (25 mg 2 VOORGEVULDE SPUITEN) ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 25 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

2 voorgevulde spuiten
Kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Openen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (25 mg VOORGEVULDE SPUIT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Benepali 25 mg injectie
etanercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

25 mg/0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (50 mg VOORGEVULDE SPUIT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**MULTIVERPAKKING VAN 12 (3 VERPAKKINGEN MET 4 VOORGEVULDE SPUITEN)
(MET BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multiverpakking: 12 (3 verpakkingen met 4) voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(4 VOORGEVULDE SPUITEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde spuiten
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS (50 mg 2 VOORGEVULDE SPUITEN) ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke spuit bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

2 voorgevulde spuiten
Kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Openen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (50 mg VOORGEVULDE SPUIT)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Benepali 50 mg injectie
etanercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg/1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (50 mg VOORGEVULDE PEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke pen bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**MULTIVERPAKKING VAN 12 (3 VERPAKKINGEN MET 4 VOORGEVULDE PENNEN)
(MET BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke pen bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multiverpakking: 12 (3 verpakkingen met 4) voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING ALS ONDERDEEL VAN EEN MULTIVERPAKKING
(4 VOORGEVULDE PENNEN) (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke pen bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde pennen
Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1074/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS (50 mg 2 VOORGEVULDE PENNEN) ZONDER BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke pen bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:
Sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat,
dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

2 voorgevulde pennen
Kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Openen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Benepali 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (50 mg VOORGEVULDE PEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
etanercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg/1 ml

6. OVERIGE

Patiëntenwaarschuwingskaart
Benepali
Etanercept

Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u op de hoogte moet zijn voordat u Benepali krijgt toegediend en tijdens de behandeling met Benepali. Als u deze informatie niet begrijpt, vraag uw arts dan om uitleg.

- Toon deze kaart aan artsen die bij de behandeling van u of uw kind zijn betrokken.

Gebruik bij kinderen en adolescenten

Benepali is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten die minder dan 62,5 kg wegen. Als u hierover vragen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Infecties

Benepali kan de kans dat u een ernstige infectie krijgt verhogen.

- U mag Benepali niet gebruiken als u een infectie heeft. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts.
- Als u symptomen krijgt die op een infectie kunnen wijzen, zoals koorts, aanhoudend hoesten, gewichtsverlies of lusteloosheid, zoek dan onmiddellijk medische hulp.
- U dient onderzocht te worden op tuberculose (TBC). Vraag uw arts om de data en uitslagen van uw laatste onderzoek op TBC hieronder te noteren:

Test: _____ Test: _____
Datum: _____ Datum: _____
Uitslagen: _____ Uitslagen: _____

- Vraag uw arts om andere geneesmiddelen te noteren die uw kans op een infectie kunnen vergroten.

Congestief hartfalen

- Als u congestief hartfalen heeft, en u denkt dat uw symptomen (zoals kortademigheid of zwelling van de voeten) erger worden of als u dergelijke symptomen voor het eerst krijgt, zoek dan onmiddellijk medische hulp.

Andere informatie (a.u.b. invullen)

Naam van patiënt: _____
Naam van arts: _____
Telefoon van arts: _____

- Draag deze kaart gedurende 2 maanden na de laatste dosis Benepali bij u, omdat bijwerkingen op kunnen treden na uw laatste dosis Benepali.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Benepali 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit etanercept

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een ‘Patiëntenwaarschuingskaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Benepali.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Benepali en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik (zie ommezijde)

1. Wat is Benepali en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Benepali bevat de werkzame stof etanercept.

Benepali is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Benepali werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Benepali gebruikt worden voor:

- matige of ernstige **reumatoïde artritis**;
- **arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis)**;
- ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica**;
- matige tot ernstige **psoriasis**.

In elk van de gevallen wordt Benepali meestal gebruikt wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor **reumatoïde artritis** wordt Benepali gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden als behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Benepali de schade aan uw gewrichten vertragen die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis en het vermogen verbeteren om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Bij patiënten met **arthritis psoriatica** met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Benepali het vermogen verbeteren om de algemene dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Bij patiënten met **meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten** (bijv. handen, polsen en voeten) kan Benepali de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Benepali wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten.

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:
 - Polyarthritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoarthritis bij patiënten vanaf 2 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer.
 - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer.
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer die onvoldoende respons hadden op fotherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is **allergisch voor een van de stoffen in Benepali**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Benepali niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een **ernstige bloedvergiftiging**, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts.
- U of het kind heeft **enige vorm van infectie**. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart, zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Benepali niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of uw kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Benepali misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen van een infectie krijgt, zoals koorts, rillingen of hoest, vertel dit dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Benepali.

- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Benepali werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Benepali. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de ‘Patiëntenwaarschuwingskaart’ worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enige andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Benepali begint. Behandeling met Benepali kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Benepali.
- **Hepatitis C:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Benepali controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Vraag onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Benepali.
- **Zenuwstelsel- en oogandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of optische neuritis (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Benepali een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis van congestief hartfalen heeft, omdat Benepali voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Benepali aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Benepali gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die etanercept of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Benepali kregen, ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of het kind uiterlijke verandering van de huid of gezwellen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Benepali. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** Benepali mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis die in verband staat met alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u of het kind dat u verzorgt een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Benepali wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Antidiabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder antidiabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Benepali.
- **Vaccinaties:** Sommige vaccins, zoals polio vaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met Benepali. Overleg met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Benepali is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren die minder wegen dan 62,5 kg.

- **Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Benepali gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Benepali wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.
- **Inflammatoire darmziekten (IBD):** Er zijn meldingen geweest van IBD bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (JIA) tijdens de behandeling met etanercept. Vertel het uw arts als het kind last hebt van buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting.

Benepali zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met enthesitis-gerelateerde artritis of artritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met psoriasis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind naast Benepali nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of het kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen (waaronder sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u of het kind zonder voorschrift kan krijgen.

U of het kind mag Benepali **niet gebruiken** met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dient geadviseerd te worden om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Benepali en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

Het gebruik van Benepali tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Benepali heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap etanercept had gekregen, vergeleken met moeders die geen etanercept of vergelijkbare geneesmiddelen (zogenoemde TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Benepali tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2 “Vaccinaties”).

Vrouwen die Benepali gebruiken, mogen geen borstvoeding geven omdat Benepali overgaat in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of het gebruik van Benepali het vermogen om auto te rijden of machines te gebruiken beïnvloedt.

Benepali bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u de indruk heeft dat het effect van Benepali te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Gebruik bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder)

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica
De gebruikelijke dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie.

Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Benepali in te stellen.

Plaque psoriasis

De gebruikelijke dosering is 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal op basis van uw respons bepalen hoe lang u Benepali moet gebruiken en of herbehandeling noodzakelijk is. Als Benepali na 12 weken geen effect heeft op uw aandoening kan uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosis en frequentie van de dosis voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van etanercept voorschrijven. Pediatrische patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen een vaste dosis van 25 mg tweemaal per week gegeven of een vaste dosis van 50 mg eenmaal per week gegeven met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen toegediend krijgen.

Er zijn andere etanerceptproducten met de juiste doseringsvormen verkrijgbaar voor kinderen.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer is de gebruikelijke dosis 25 mg tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer is de gebruikelijke dosis 50 mg en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Benepali na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

Wijze van gebruik en toedieningsweg

Benepali wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutaan gebruik).

Gedetailleerde instructies over hoe Benepali geïnjecteerd moet worden, zijn te vinden in rubriek 7 'Instructies voor gebruik'.

Meng de Benepali-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren, kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dag of dagen van de week Benepali gebruikt moet worden.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel gebruikt?

Als u of uw kind meer Benepali heeft gebruikt dan zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), **moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen**. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

Bent u vergeten dit middel te injecteren?

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis

de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna injecteert u het geneesmiddel weer op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Benepali meer. **Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.**

- Moeilijkheden met slikken of ademen;
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten;
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel, of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel;
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken).

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Maar omdat bovenstaande symptomen op een allergische reactie op Benepali kunnen wijzen moet u onmiddellijk medische hulp te zoeken.

Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infecties** (inclusief longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties en bloedvergiftiging), zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, kortademigheid, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten;
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid;
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been;
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, kortademigheid gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen;
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan in elk deel van het lichaam voorkomen, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn;
- Verschijnselen van **auto-immuunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel in het lichaam zijn gericht), zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen;
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid;
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten**, zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid of jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige aandoeningen (waarvan sommige in zeldzame gevallen fataal kunnen zijn). Als verschijnselen van een of meer van bovenstaande bijwerkingen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Benepali zijn onder ander de volgende (gegroepeerd naar afnemende frequentie):

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling); reacties op de plaats van injectie (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling).
Sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die al eerder was gebruikt.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):
Allergische reacties; koorts; jeuk; antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (vorming van autoantilichamen).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen):
Laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke verhoogde stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); uitslag; ontsteking van of littekenvorming in de longen; ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); melanomen (een vorm van huidkanker); combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, een laag aantal rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipele sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; congestief hartfalen; stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn, onder andere, aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid); laag aantal rode bloedcellen; laag aantal witte bloedcellen; laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immunhepatitis); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); opportunistische infecties (infecties die ontstaan doordat het afweersysteem verzwakt is).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen):
Falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken; schade aan zenuwen, inclusief syndroom van Guillain-Barré (een ernstige aandoening die de ademhaling kan bemoeilijken en organen in het lichaam kan beschadigen), toxische epidermale necrolyse (een levensbedreigende huidaandoening).
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
Leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en spierzwakte die samengaat met een huiduitslag); infectie met Listeria (een bacterie).

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de voorgevulde spuit na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een spuit uit de koelkast heeft genomen, **moet u ongeveer 30 minuten wachten tot de Benepali-oplossing in de spuit op kamertemperatuur is gekomen**. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Benepali kan buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken. Daarna mag het niet meer gekoeld worden. Benepali moet afgevoerd worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Benepali uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Benepali afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Inspecteer de oplossing in de spuit. De oplossing moet helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Benepali er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat en water voor injecties.

Hoe ziet Benepali eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Benepali 25 mg wordt geleverd als een voorgevulde spuit met een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze of lichtgele oplossing voor injectie (injectie).

Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuit, multiverpakkingen van 2 dozen met elk 4 voorgevulde spuit en multiverpakkingen van 6 dozen met elk 4 voorgevulde spuit. Niet alle genoemde verpakkingsoorten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Biogen Idec Limited (UK)
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda

Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Biogen Idec Limited (UK)

Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Biogen Idec Limited (UK)

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība

Tel: + 371 66 16 40 32

România

Ewopharma AG Representative Office

Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom

Biogen Idec Limited

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instructies voor gebruik

Lees vóór het gebruik van Benepali en elke keer dat u een nieuw recept ophaalt de Instructies voor gebruik. Deze kan nieuwe informatie bevatten.

- Probeer uzelf **geen** injectie te geven tenzij uw arts of verpleegkundige u heeft laten zien hoe u de injectie moet geven.

Een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat een dosis van 25 mg Benepali.

Gebruik een goed verlicht, schoon werkoppervlak en leg alle benodigdheden klaar:

- **Een nieuwe Benepali voorgevulde spuit**



- Schud de voorgevulde spuit **niet**.

Niet in de verpakking inbegrepen:

- **1 alcoholgaasje, gaasje en pleister**



- **Afvalcontainer voor scherpe materialen**



A. Voordat u begint

1. Inspecteer de voorgevulde spuit:

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde spuit.

- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Er kunnen onderdelen in de voorgevulde spuit zijn gebroken.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als het naalddopje ontbreekt of niet stevig is bevestigd.

2. Inspecteer de oplossing:

Bekijk het geneesmiddel in de voorgevulde spuit.

De oplossing moet helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten.

- Gebruik de oplossing **niet** als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven.

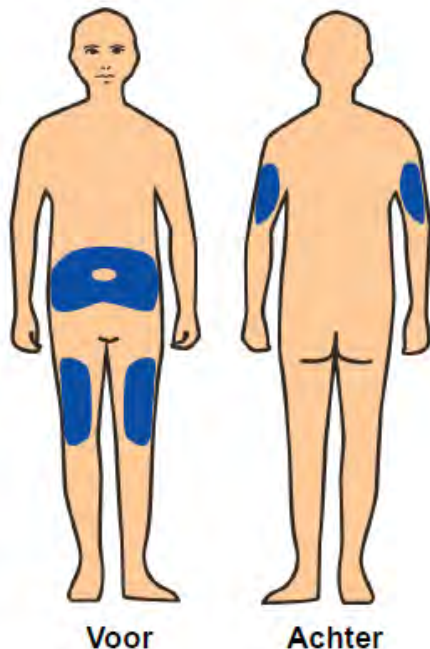
3. Laat het geneesmiddel op kamertemperatuur komen:

Neem één voorgevulde spuit uit de koelkast en laat deze vóór injectie op kamertemperatuur komen gedurende ten minste 30 minuten.

Dit is belangrijk omdat het geneesmiddel daarmee makkelijker kan worden geïnjecteerd en comfortabeler aanvoelt.

- Verwijder het naalddopje **niet** totdat u gereed bent om te injecteren.
- Gebruik **geen** warmtebronnen, zoals een magnetron of heet water, om Benepali op te warmen.

4. Kies een injectieplaats:



De Benepali voorgevulde spuit is voor subcutane injectie. Het moet in de dij, buik of achterkant van de bovenarm worden geïnjecteerd (zie afbeelding links).

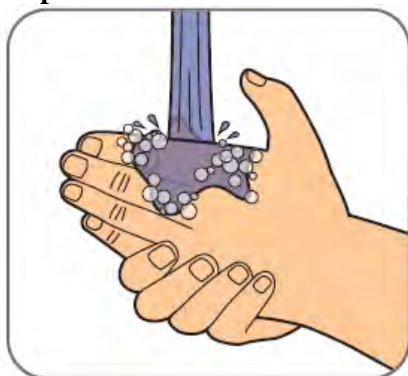
Wissel bij elke injectie van injectieplaats.

Als u zich in de buik injecteert, kies dan een plek die ten minste 5 cm van uw navel is verwijderd.

- Injecteer **niet** in gebieden die rood, hard, gekneusd of gevoelig zijn.
- Injecteer **niet** in littekens of striae.
- Als u psoriasis heeft, injecteer dan **niet** in verheven, dikke, rode of schilferige huidplekken of laesies.

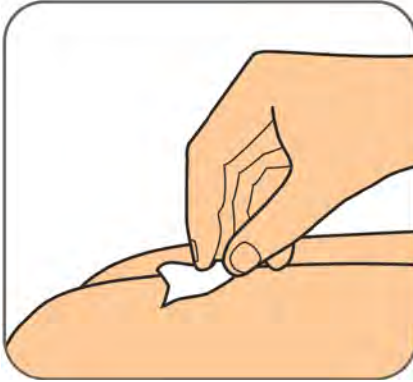
B. Injectie stap voor stap

Stap 1:



Was uw handen met water en zeep.

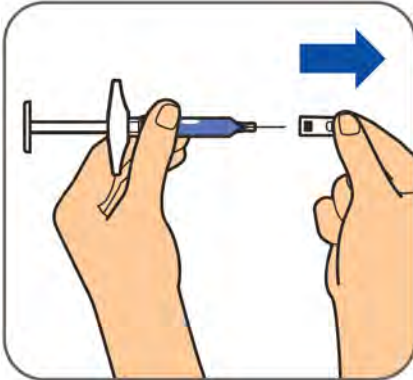
Stap 2:



Veeg met een alcoholgaasje over de injectieplaats.
Zie “Een injectieplaats kiezen” voor hulp bij het kiezen van een injectieplaats.

- Raak dit gebied **niet** meer aan vóór het geven van de injectie.

Stap 3:



Trek het naalddopje recht van de naald af en gooi het weg in de vuilnisbak of afvalcontainer voor scherpe materialen.

- Draai of buig het naalddopje **niet** terwijl u het verwijdert, omdat dit de naald kan beschadigen.
- Raak de zuigerstaaf **niet** aan wanneer u het naalddopje verwijdert.
- **Nooit het dopje terug op de naald zetten.**

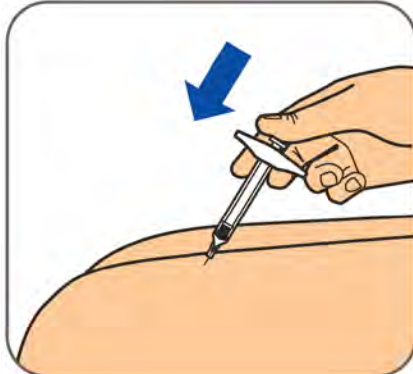
Stap 4:



Knijp zachtjes een huidplooi op de gereinigde injectieplaats. Houd de voorgevulde spuit in een hoek van 45 graden met de huid. Breng de naald met een snelle, dartachtige beweging volledig in de huid.

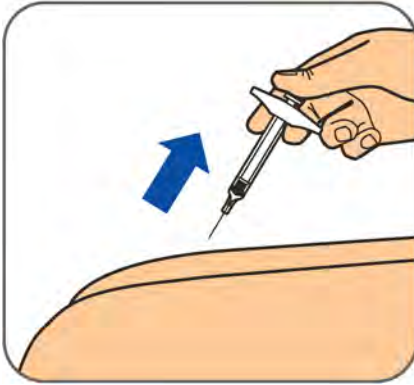
U kunt de huid waarin u kneep loslaten als de naald volledig is ingebracht.

Stap 5:



Druk langzaam op de zuiger om alle oplossing Benepali te injecteren.

Stap 6:



Als de spuit leeg is, trek dan de naald onder dezelfde hoek uit de huid als bij het inbrengen.

- **Nooit** het dopje terug op de naald zetten. Hierdoor zou u zich kunnen prikken aan de naald.

Verwijderen:



Gooi de volledige spuit weg in een goedgekeurde afvalcontainer voor scherpe materialen.

Vraag uw zorgverlener hoe u het beste een volle afvalcontainer voor scherpe materialen kunt afvoeren. Afvalcontainers voor scherpe materialen zijn verkrijgbaar bij uw plaatselijke apotheker.

- Gooi de afvalcontainer voor scherpe materialen **niet** weg bij het huishoudelijk afval.
- **Niet** recyclen.
- Gebruik de Benepali voorgevulde spuit **niet** opnieuw.
- **Bewaar de container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.**

C. Verzorging injectieplaats

Als er een bloeding optreedt op de injectieplaats, druk dan met een gaasje op de injectieplaats.

- Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Indien nodig kunt u de injectieplaats bedekken met een pleister.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit etanercept

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een ‘Patiëntenwaarschuwingskaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Benepali.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Benepali en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik (zie ommezijde)

1. Wat is Benepali en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Benepali bevat de werkzame stof etanercept.

Benepali is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Benepali werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Benepali gebruikt worden voor:

- matige of ernstige **reumatoïde artritis**;
- **arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis)**;
- ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica**;
- matige tot ernstige **psoriasis**.

In elk van de gevallen wordt Benepali meestal gebruikt wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor **reumatoïde artritis** wordt Benepali gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden als behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Benepali de schade aan uw gewrichten vertragen die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis en het vermogen verbeteren om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Bij patiënten met **arthritis psoriatica** met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Benepali het vermogen verbeteren om de algemene dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Bij patiënten met **meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten** (bijv. handen, polsen en voeten) kan Benepali de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Benepali wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten.

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:
 - Polyarthritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoarthritis bij patiënten vanaf 2 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer.
 - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer.
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer die onvoldoende respons hadden op fotherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is **allergisch voor een van de stoffen in Benepali**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Benepali niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een **ernstige bloedvergiftiging**, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts.
- U of het kind heeft **enige vorm van infectie**. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart, zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Benepali niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of uw kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Benepali misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen van een infectie krijgt, zoals koorts, rillingen of hoest, vertel dit dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Benepali.

- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Benepali werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Benepali. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de ‘Patiëntenwaarschuwingskaart’ worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enige andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Benepali begint. Behandeling met Benepali kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Benepali.
- **Hepatitis C:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Benepali controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Vraag onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Benepali.
- **Zenuwstelsel- en oogandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of optische neuritis (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Benepali een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis van congestief hartfalen heeft, omdat Benepali voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Benepali aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Benepali gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die etanercept of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Benepali kregen, ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of het kind uiterlijke verandering van de huid of gezwellen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Benepali. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** Benepali mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis die in verband staat met alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u of het kind dat u verzorgt een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Benepali wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft.
- **Antidiabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder antidiabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Benepali.
- **Vaccinaties:** Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met Benepali. Overleg met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Benepali is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren die minder wegen dan 62,5 kg.

- **Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Benepali gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Benepali wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.
- **Inflammatoire darmziekten (IBD):** Er zijn meldingen geweest van IBD bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (JIA) tijdens de behandeling met etanercept. Vertel het uw arts als het kind last hebt van buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting.

Benepali zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met enthesitis-gerelateerde artritis of artritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met psoriasis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind naast Benepali nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of het kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen (waaronder sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u of het kind zonder voorschrift kan krijgen.

U of het kind mag Benepali **niet gebruiken** met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dient geadviseerd te worden om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Benepali en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

Het gebruik van Benepali tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Benepali heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap etanercept had gekregen, vergeleken met moeders die geen etanercept of vergelijkbare geneesmiddelen (zogenoemde TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Benepali tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2 “Vaccinaties”).

Vrouwen die Benepali gebruiken, mogen geen borstvoeding geven omdat Benepali overgaat in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of het gebruik van Benepali het vermogen om auto te rijden of machines te gebruiken beïnvloedt.

Benepali bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u de indruk heeft dat het effect van Benepali te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Gebruik bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder)

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De gebruikelijke dosering is 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie.

Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Benepali in te stellen.

Plaque psoriasis

De gebruikelijke dosering is 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal op basis van uw respons bepalen hoe lang u Benepali moet gebruiken en of herbehandeling noodzakelijk is. Als Benepali na 12 weken geen effect heeft op uw aandoening kan uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosis en frequentie van de dosis voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van etanercept voorschrijven. Pediatrische patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen een vaste dosis van 25 mg tweemaal per week gegeven of een vaste dosis van 50 mg eenmaal per week gegeven met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen toegediend krijgen.

Er zijn andere etanerceptproducten met de juiste doseringsvormen verkrijgbaar voor kinderen.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer is de gebruikelijke dosis 25 mg tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer is de gebruikelijke dosis 50 mg en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Benepali na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

Wijze van gebruik en toedieningsweg

Benepali wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutaan gebruik).

Gedetailleerde instructies over hoe Benepali geïnjecteerd moet worden, zijn te vinden in rubriek 7 'Instructies voor gebruik'.

Meng de Benepali-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren, kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dag of dagen van de week Benepali gebruikt moet worden.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel gebruikt?

Als u of uw kind meer Benepali heeft gebruikt dan zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), **moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen**. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

Bent u vergeten dit middel te injecteren?

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna

injecteert u het geneesmiddel weer op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Benepali meer. **Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.**

- Moeilijkheden met slikken of ademen;
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten;
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel, of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel;
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken).

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Maar omdat bovenstaande symptomen op een allergische reactie op Benepali kunnen wijzen, moet u onmiddellijk medische hulp te zoeken.

Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infecties** (inclusief longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties en bloedvergiftiging), zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, kortademigheid, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten;
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid;
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been;
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, kortademigheid gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen;
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan in elk deel van het lichaam voorkomen, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn;
- Verschijnselen van **auto-immunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel in het lichaam zijn gericht), zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachtes, gevoel of gezichtsvermogen;
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid;
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten**, zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid of jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige aandoeningen (waarvan sommige in zeldzame gevallen fataal kunnen zijn). Als verschijnselen van een of meer van bovenstaande bijwerkingen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Benepali zijn onder ander de volgende (gegroepeerd naar afnemende frequentie):

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling); reacties op de plaats van injectie (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling).
Sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die al eerder was gebruikt.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):
Allergische reacties; koorts; jeuk; antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (vorming van autoantilichamen).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen):
Laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke verhoogde stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); uitslag; ontsteking van of littekenvorming in de longen; ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); melanomen (een vorm van huidkanker); combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, een laag aantal rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipele sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; congestief hartfalen; stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn, onder andere, aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn en vermoeidheid); laag aantal rode bloedcellen; laag aantal witte bloedcellen; laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immunhepatitis); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); opportunistische infecties (infecties die ontstaan doordat het afweersysteem verzwakt is).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen):
Falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken; schade aan zenuwen, inclusief syndroom van Guillain-Barré (een ernstige aandoening die de ademhaling kan bemoeilijken en organen in het lichaam kan beschadigen), toxische epidermale necrolyse (een levensbedreigende huidaandoening).
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
Leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en spierzwakte die samengaat met een huiduitslag); infectie met Listeria (een bacterie).

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de voorgevulde spuit na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuiten in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een spuit uit de koelkast heeft genomen, **moet u ongeveer 30 minuten wachten tot de Benepali-oplossing in de spuit op kamertemperatuur is gekomen**. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Benepali kan buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken. Daarna mag het niet meer gekoeld worden. Benepali moet afgevoerd worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Benepali uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Benepali afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Inspecteer de oplossing in de spuit. De oplossing moet helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Benepali er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg etanercept.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat en water voor injecties.

Hoe ziet Benepali eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Benepali 50 mg wordt geleverd als een voorgevulde spuit met een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze of lichtgele oplossing voor injectie (injectie).

Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuit en meervoudige verpakkingen met 3 dozen van elk 4 voorgevulde spuit. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Biogen Idec Limited (UK)
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda

Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Biogen Idec Limited (UK)

Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Biogen Idec Limited (UK)

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība

Tel: + 371 66 16 40 32

România

Ewopharma AG Representative Office

Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom

Biogen Idec Limited

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instructies voor gebruik

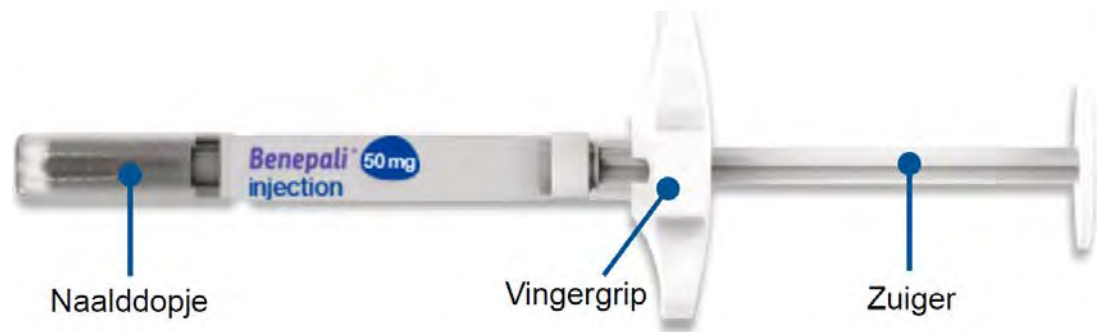
Lees vóór het gebruik van Benepali en elke keer dat u een nieuw recept ophaalt de Instructies voor gebruik. Deze kan nieuwe informatie bevatten.

- Probeer uzelf **geen** injectie te geven tenzij uw arts of verpleegkundige u heeft laten zien hoe u de injectie moet geven.

Een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik bevat een dosis van 50 mg Benepali.

Gebruik een goed verlicht, schoon werkoppervlak en leg alle benodigdheden klaar:

- **Een nieuwe Benepali voorgevulde spuit**



- Schud de voorgevulde spuit **niet**.

Niet in de verpakking inbegrepen:

- **1 alcoholgaasje, gaasje en pleister**



- **Afvalcontainer voor scherpe materialen**



A. Voordat u begint

1. Inspecteer de voorgevulde spuit:

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde spuit.

- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Er kunnen onderdelen in de voorgevulde spuit zijn gebroken.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als het naalddopje ontbreekt of niet stevig is bevestigd.

2. Inspecteer de oplossing:

Bekijk het geneesmiddel in de voorgevulde spuit.

De oplossing moet helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten.

- Gebruik de oplossing **niet** als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven.

3. Laat het geneesmiddel op kamertemperatuur komen:

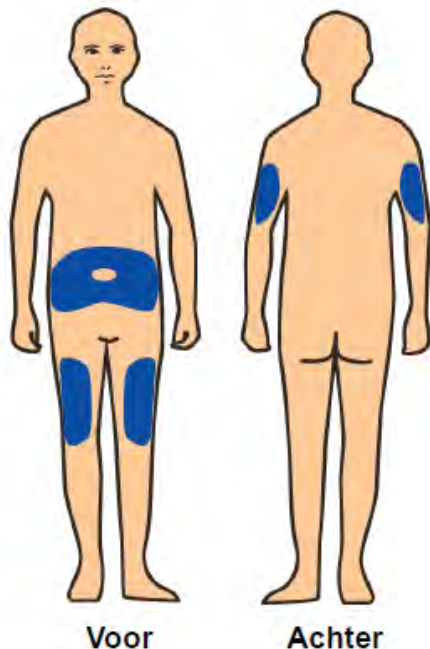
Neem één voorgevulde spuit uit de koelkast en laat deze vóór injectie op kamertemperatuur

komen gedurende ten minste 30 minuten.

Dit is belangrijk omdat het geneesmiddel daarmee makkelijker kan worden geïnjecteerd en comfortabeler aanvoelt.

- Verwijder het naalddopje **niet** totdat u gereed bent om te injecteren.
- Gebruik **geen** warmtebronnen, zoals een magnetron of heet water, om Benepali op te warmen.

4. Kies een injectieplaats:



De Benepali voorgevulde spuit is voor subcutane injectie. Het moet in de dij, buik of achterkant van de bovenarm worden geïnjecteerd (zie afbeelding links).

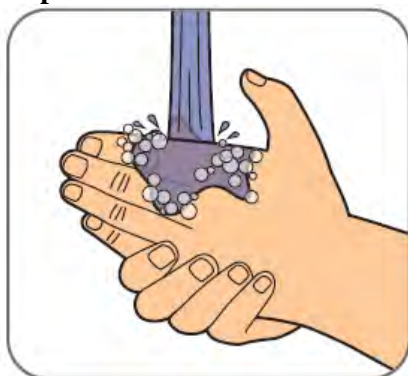
Wissel bij elke injectie van injectieplaats.

Als u zich in de buik injecteert, kies dan een plek die ten minste 5 cm van uw navel is verwijderd.

- Injecteer **niet** in gebieden die rood, hard, gekneusd of gevoelig zijn.
- Injecteer **niet** in littekens of striae.
- Als u psoriasis heeft, injecteer dan **niet** in verheven, dikke, rode of schilferige huidplekken of laesies.

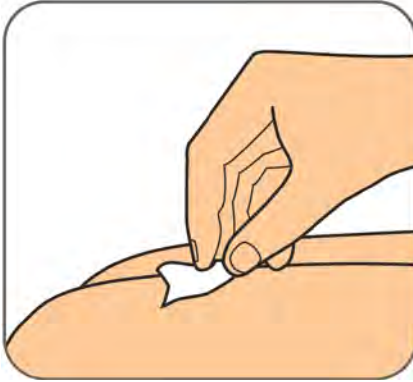
B. Injectie stap voor stap

Stap 1:



Was uw handen met water en zeep.

Stap 2:

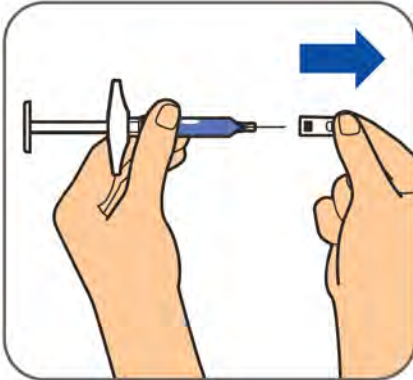


Veeg met een alcoholgaasje over de injectieplaats.

Zie “Een injectieplaats kiezen” voor hulp bij het kiezen van een injectieplaats.

- Raak dit gebied **niet** meer aan vóór het geven van de injectie.

Stap 3:



Trek het naalddopje recht van de naald af en gooi het weg in de vuilnisbak of afvalcontainer voor scherpe materialen.

- Draai of buig het naalddopje **niet** terwijl u het verwijdert, omdat dit de naald kan beschadigen.
- Raak de zuigerstaaf **niet** aan wanneer u het naalddopje verwijdert.
- **Nooit het dopje terug op de naald zetten.**

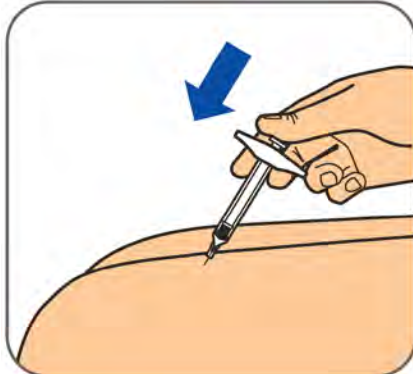
Stap 4:



Knijp zachtjes een huidplooi op de gereinigde injectieplaats. Houd de voorgevulde spuit in een hoek van 45 graden met de huid. Breng de naald met een snelle, dartachtige beweging volledig in de huid.

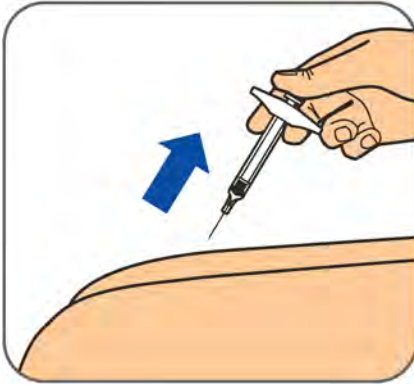
U kunt de huid waarin u kneep loslaten als de naald volledig is ingebracht.

Stap 5:



Druk langzaam op de zuiger om alle oplossing Benepali te injecteren.

Stap 6:



Als de spuit leeg is, trek dan de naald onder dezelfde hoek uit de huid als bij het inbrengen.

- **Nooit** het dopje terug op de naald zetten. Hierdoor zou u zich kunnen prikken aan de naald.

Verwijderen:



Gooi de volledige spuit weg in een goedgekeurde afvalcontainer voor scherpe materialen.

Vraag uw zorgverlener hoe u het beste een volle afvalcontainer voor scherpe materialen kunt afvoeren. Afvalcontainers voor scherpe materialen zijn verkrijgbaar bij uw plaatselijke apotheker.

- Gooi de afvalcontainer voor scherpe materialen **niet** weg bij het huishoudelijk afval.
- **Niet** recyclen.
- Gebruik de Benepali voorgevulde spuit **niet** opnieuw.
- **Bewaar de container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.**

C. Verzorging injectieplaats

Als er een bloeding optreedt op de injectieplaats, druk dan met een gaasje op de injectieplaats.

- Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Indien nodig kunt u de injectieplaats bedekken met een pleister.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Benepali 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen etanercept

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een ‘Patiëntenwaarschuingskaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Benepali.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u, of aan een kind dat u verzorgt, voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u of het kind dat u verzorgt.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Benepali en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik (zie ommezijde)

1. Wat is Benepali en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Benepali bevat de werkzame stof etanercept.

Benepali is een geneesmiddel dat wordt gemaakt van twee menselijke eiwitten. Het blokkeert de activiteit van een ander eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt. Benepali werkt door de ontsteking die door bepaalde ziekten veroorzaakt wordt, te verminderen.

Bij volwassenen (leeftijd vanaf 18 jaar), kan Benepali gebruikt worden voor:

- matige of ernstige **reumatoïde artritis**;
- **arthritis psoriatica (gewrichtspsoriasis)**;
- ernstige **axiale spondyloartritis** waaronder **spondylitis ankylopoetica**;
- matige tot ernstige **psoriasis**.

In elk van de gevallen wordt Benepali meestal gebruikt wanneer andere, veel gebruikte behandelingen niet goed genoeg gewerkt hebben of niet geschikt voor u zijn.

Voor **reumatoïde artritis** wordt Benepali gewoonlijk in combinatie met methotrexaat gebruikt, hoewel het ook alleen gebruikt kan worden als behandeling met methotrexaat ongeschikt voor u is. Alleen of in combinatie met methotrexaat kan Benepali de schade aan uw gewrichten vertragen die veroorzaakt wordt door reumatoïde artritis en het vermogen verbeteren om dagelijkse activiteiten te voeren.

Bij patiënten met **arthritis psoriatica** met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan Benepali het vermogen verbeteren om de algemene dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Bij patiënten met **meerdere symmetrische pijnlijke of gezwollen gewrichten** (bijv. handen, polsen en voeten) kan Benepali de structurele schade aan deze gewrichten, die door de aandoening wordt veroorzaakt, vertragen.

Benepali wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en adolescenten.

- Voor de volgende vormen van juveniele idiopathische artritis indien behandeling met methotrexaat niet voldoende werkte of niet geschikt is:
 - Polyartritis (reumafactor positief of negatief) en uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer.
 - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer.
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer die onvoldoende respons hadden op fotherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen gebruiken).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U of het kind dat u verzorgt is **allergisch voor een van de stoffen in Benepali**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u of het kind allergische reacties ervaart zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Benepali niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- U of het kind heeft een **ernstige bloedvergiftiging**, sepsis genaamd, of loopt risico op een ernstige bloedvergiftiging. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts.
- U of het kind heeft **enige vorm van infectie**. Als u hierover twijfelt, neem dan contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

- **Allergische reacties:** Als u of het kind allergische reacties ervaart, zoals een beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u Benepali niet meer injecteren en moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- **Infecties/operatie:** Als zich bij u of het kind een nieuwe infectie ontwikkelt of als u of uw kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met Benepali misschien controleren.
- **Infecties/diabetes:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis heeft van terugkerende infecties of lijdt aan diabetes of andere ziektes die het risico op infectie verhogen.
- **Infecties/controle:** Vertel het uw arts als u recent buiten de Europese regio heeft gereisd. Als u of een kind dat u verzorgt symptomen van een infectie krijgt, zoals koorts, rillingen of hoest, vertel dit dan onmiddellijk uw arts. Uw arts kan besluiten om de controle op aanwezigheid van infecties bij u of het kind voort te zetten nadat u of het kind dat u verzorgt bent/is gestopt met het gebruik van Benepali.

- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Benepali werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of verschijnselen en symptomen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met Benepali. Dit kan inhouden een grondig onderzoek naar de medische voorgeschiedenis, een röntgenfoto van de borst en een tuberculinetest. De uitkomst van deze onderzoeken moet op de ‘Patiëntenwaarschuwingskaart’ worden genoteerd. Als u of het kind ooit tuberculose heeft gehad, of in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad, is het erg belangrijk dat u dat uw arts vertelt. Als verschijnselen van tuberculose (zoals aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts) of van enige andere infectie optreden tijdens of na de therapie, informeer dan onmiddellijk uw arts.
- **Hepatitis B:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis B heeft of ooit heeft gehad. Uw arts moet de aanwezigheid van hepatitis B-infectie onderzoeken voordat u of het kind met de behandeling met Benepali begint. Behandeling met Benepali kan leiden tot reactivering van hepatitis B bij patiënten die eerder zijn geïnfecteerd met het hepatitis B-virus. Als dit gebeurt, moet u stoppen met het gebruik van Benepali.
- **Hepatitis C:** Vertel het uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met Benepali controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Vraag onmiddellijk medisch advies als u of het kind verschijnselen of symptomen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke symptomen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van Benepali.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of optische neuritis (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of Benepali een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een voorgeschiedenis van congestief hartfalen heeft, omdat Benepali voorzichtig moet worden toegepast onder deze omstandigheden.
- **Kanker:** Vertel het uw arts als u een lymfoom (een vorm van bloedkanker) of een andere vorm van kanker heeft of ooit heeft gehad, voordat Benepali aan u wordt gegeven. Patiënten met ernstige reumatoïde artritis, die de ziekte al lange tijd hebben, kunnen een hoger dan gemiddeld risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen. Kinderen en volwassenen die Benepali gebruiken kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van lymfomen of een andere vorm van kanker. Bij enkele kinderen en tieners die etanercept of andere geneesmiddelen met dezelfde werking hebben gekregen, hebben zich vormen van kanker ontwikkeld, waaronder zeldzame vormen, die enkele malen tot de dood hebben geleid. Sommige patiënten die Benepali kregen, ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of het kind uiterlijke verandering van de huid of gezwellen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van Benepali. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** Benepali mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis die in verband staat met alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u of het kind dat u verzorgt een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** Benepali wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose, een zeldzame ontstekingsziekte. Neem contact op met uw arts als u, of het kind dat u verzorgt, Wegener-granulomatose heeft
- **Antidiabetische geneesmiddelen:** Vertel het uw arts als u of het kind diabetes heeft of geneesmiddelen gebruikt om diabetes te behandelen. Uw arts kan bepalen of u of het kind minder antidiabetische geneesmiddelen moet nemen tijdens het gebruik van Benepali.
- **Vaccinaties:** Sommige vaccins, zoals polio vaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met Benepali. Overleg met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Benepali is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren die minder wegen dan 62,5 kg.

- **Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze Benepali gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als Benepali wordt gebruikt. Overlegt u alstublieft met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.
- **Inflammatoire darmziekten (IBD):** Er zijn meldingen geweest van IBD bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (JIA) tijdens de behandeling met etanercept. Vertel het uw arts als het kind last hebt van buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting.

Benepali zou normaal gesproken niet gebruikt moeten worden bij kinderen jonger dan 2 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met enthesitis-gerelateerde artritis of artritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar of die minder wegen dan 62,5 kg met psoriasis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind naast Benepali nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of het kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen (waaronder sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u of het kind zonder voorschrift kan krijgen.

U of het kind mag Benepali **niet gebruiken** met geneesmiddelen die de werkzame stoffen anakinra of abatacept bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dient geadviseerd te worden om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Benepali en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling.

Het gebruik van Benepali tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap Benepali heeft gebruikt, kan bij uw baby het risico op een infectie verhoogd zijn. Daarnaast wees één onderzoek erop dat er meer geboortefwijkingen waren wanneer de moeder tijdens de zwangerschap etanercept had gekregen, vergeleken met moeders die geen etanercept of vergelijkbare geneesmiddelen (zogenoemde TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Benepali tijdens de zwangerschap voordat de baby een vaccin krijgt (zie voor meer informatie rubriek 2 “Vaccinaties”).

Vrouwen die Benepali gebruiken, mogen geen borstvoeding geven omdat Benepali overgaat in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie beschikbaar of het gebruik van Benepali het vermogen om auto te rijden of machines te gebruiken beïnvloedt.

Benepali bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u de indruk heeft dat het effect van Benepali te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Gebruik bij volwassen patiënten (18 jaar en ouder)

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De gebruikelijke dosering is 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie.

Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van Benepali in te stellen.

Plaque-psoriasis

De gebruikelijke dosering is 50 mg eenmaal per week.

Ook mag gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 50 mg eenmaal per week.

Uw arts zal op basis van uw respons bepalen hoelang u Benepali moet gebruiken en of herbehandeling noodzakelijk is. Als Benepali na 12 weken geen effect heeft op uw aandoening kan uw arts u adviseren te stoppen met het gebruiken van dit geneesmiddel.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De dosis en frequentie van de dosis voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening. Uw arts zal de juiste dosis voor het kind bepalen en zal een geschikte sterkte van etanercept voorschrijven. Pediatrische patiënten die 62,5 kg of meer wegen kunnen een vaste dosis van 25 mg tweemaal per week gegeven of een vaste dosis van 50 mg eenmaal per week gegeven met een voorgevulde spuit of voorgevulde pen toegediend krijgen.

Er zijn andere etanerceptproducten met de juiste doseringsvormen verkrijgbaar voor kinderen.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer is de gebruikelijke dosis 25 mg tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en een gewicht van 62,5 kg of meer is de gebruikelijke dosis 50 mg en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer Benepali na 12 weken geen effect heeft op de toestand van het kind kan uw arts u vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

De arts zal u gedetailleerde aanwijzingen geven voor het klaarmaken en afmeten van de juiste dosis.

Wijze van gebruik en toedieningsweg

Benepali wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutaan gebruik).

Gedetailleerde instructies over hoe Benepali geïnjecteerd moet worden, zijn te vinden in rubriek 7 'Instructies voor gebruik'.

Meng de Benepali-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u eraan te helpen herinneren, kan het handig zijn om in uw agenda te noteren op welke dag of dagen van de week Benepali gebruikt moet worden.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel gebruikt?

Als u of uw kind meer Benepali heeft gebruikt dan zou mogen (door te veel in één keer te injecteren of door het te vaak te gebruiken), **moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen**. Neem altijd de doos van het geneesmiddel mee, zelfs als deze leeg is.

Bent u vergeten dit middel te injecteren?

Als u een dosis vergeten bent, moet u deze injecteren zodra u daaraan denkt, tenzij de volgende dosis de volgende dag gegeven moet worden. In dit geval moet u de vergeten dosis overslaan. Daarna

injecteert u het geneesmiddel weer op de gebruikelijke dag(en). Als u er niet aan denkt tot de dag dat de volgende injectie toegediend moet worden, neem dan geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw symptomen kunnen terugkeren na stopzetting.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties

Als iets van het onderstaande zich voordoet, injecteer dan geen Benepali meer. **Waarschuw onmiddellijk de arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.**

- Moeilijkheden met slikken of ademen;
- Zwelling in het gezicht, de keel, de handen of de voeten;
- Nerveus of angstig voelen, een kloppend gevoel of plotseling rood worden van de huid en/of een warm gevoel;
- Ernstige uitslag, jeuk of netelroos (verheven stukjes rode of bleke huid die vaak jeuken).

Ernstige allergische reacties komen zelden voor. Maar omdat de bovenstaande symptomen op een allergische reactie op Benepali kunnen wijzen moet u onmiddellijk medische hulp zoeken.

Ernstige bijwerkingen

Als u iets van het onderstaande opmerkt, kan het zijn dat u of het kind met spoed medische hulp nodig heeft.

- Verschijnselen van **ernstige infecties** (inclusief longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties en bloedvergiftiging), zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, kortademigheid, rillingen, zwakheid, of een warme, rode, gevoelige, pijnlijke plaats op de huid of gewrichten;
- Verschijnselen van **bloedaandoeningen**, zoals bloeden, blauwe plekken of bleekheid;
- Verschijnselen van **zenuwaandoeningen**, zoals verdoofd gevoel of tintelingen, veranderingen in het gezichtsvermogen, pijn aan de ogen, of beginnende zwakheid in een arm of een been;
- Verschijnselen van **hartfalen** of het **verergeren van hartfalen**, zoals moeheid of kortademigheid bij activiteit, zwelling in de enkels, een vol gevoel in de nek of buik, kortademigheid gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen;
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan in elk deel van het lichaam voorkomen, ook huid en bloed, en mogelijke verschijnselen zullen afhangen van de vorm en de locatie van de kanker. Deze verschijnselen kunnen gewichtsverlies, koorts, zwelling (met of zonder pijn), aanhoudende hoest, aanwezigheid van bulten of vergroeiingen op de huid zijn;
- Verschijnselen van **auto-immunreacties** (vorming van antilichamen die tegen normaal weefsel in het lichaam zijn gericht), zoals pijn, jeuk, gevoel van zwakte en abnormale ademhaling, gedachten, gevoel of gezichtsvermogen;
- Verschijnselen van lupus of lupusachtig syndroom, zoals veranderingen in gewicht, aanhoudende huiduitslag, koorts, gewrichts- of spierpijn of vermoeidheid;
- Verschijnselen van **ontsteking van de bloedvaten**, zoals pijn, koorts, roodheid of warmte van de huid of jeuk.

Dit zijn bijwerkingen die zich soms of zelden voordoen, maar het zijn ernstige aandoeningen (waarvan sommige in zeldzame gevallen fataal kunnen zijn). Als verschijnselen van een of meer van bovenstaande bijwerkingen zich voordoen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts of ga naar de afdeling Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

De bekende bijwerkingen van Benepali zijn onder andere de volgende (gegroepeerd naar afnemende frequentie):

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen):
Infecties (ook verkoudheid, sinusitis, bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling); reacties op de plaats van injectie (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling).
Sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die al eerder was gebruikt.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):
Allergische reacties; koorts; jeuk; antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (vorming van autoantilichamen).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen):
Laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke verhoogde stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); uitslag; ontsteking van of littekenvorming in de longen; ontsteking van de bloedvaten in verschillende organen; verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever (bij patiënten die ook een behandeling met methotrexaat krijgen, komen verhoogde meetwaarden bij bloedonderzoek van de lever vaak voor).
- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 mensen):
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); melanomen (een vorm van huidkanker); combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, een laag aantal rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en verschijnselen en symptomen die vergelijkbaar zijn met die van multipele sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; congestief hartfalen; stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (symptomen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en vermoeidheid); laag aantal rode bloedcellen; laag aantal witte bloedcellen; laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immunhepatitis); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); opportunistische infecties (infecties die ontstaan doordat het afweersysteem verzwakt is).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen):
Falen van het beenmerg om cruciale bloedcellen te maken; schade aan zenuwen, inclusief syndroom van Guillain-Barré (een ernstige aandoening die de ademhaling kan bemoeilijken en organen in het lichaam kan beschadigen), toxische epidermale necrolyse (een levensbedreigende huidaandoening).
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
Leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); overmatige activatie van witte bloedcellen geassocieerd met ontsteking (macrofaagactivatiesyndroom); opnieuw optreden van hepatitis B (een leverinfectie); het erger worden van een aandoening die dermatomyositis wordt genoemd (spierontsteking en spierzwakte die samengaat met een huiduitslag); infectie met Listeria (een bacterie).

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die hierboven beschreven staan.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op het etiket van de voorgevulde pen na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pennen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat u een voorgevulde pen uit de koelkast heeft genomen, **moet u ongeveer 30 minuten wachten tot de Benepali-oplossing in de pen op kamertemperatuur is gekomen**. Niet op enige andere wijze verwarmen. Daarna wordt onmiddellijk gebruik aangeraden.

Benepali kan buiten de koelkast bewaard worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna mag het niet meer gekoeld worden. Benepali moet afgevoerd worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop Benepali uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna Benepali afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Inspecteer de oplossing in de pen via het doorzichtige controlevenster. De oplossing moet helder tot licht opaalachtig, kleurloos of lichtgeel zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet Benepali er normaal uit. Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven. Als u zich zorgen maakt over het uiterlijk van de oplossing, neemt u dan contact op met uw apotheker voor assistentie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is etanercept. Elke voorgevulde pen bevat 50 mg etanercept.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumchloride, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat en water voor injecties.

Hoe ziet Benepali eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Benepali 50 mg wordt geleverd als een oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (oplossing voor injectie). De pen bevat een heldere tot licht opaalachtige, kleurloze of lichtgele oplossing voor injectie (injectie).

Benepali is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde pennen en meervoudige verpakkingen met 3 dozen met elk 4 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Denemarken

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė
Tel: +370 52 14 02 60

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf: + 45 78 79 37 53

Malta

Biogen Idec Limited (UK)
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Biogen Idec Limited (UK)
Τηλ: + 30 211 176 8555

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 931 790 519

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,

Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland

Biogen Idec Limited (UK)

Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Biogen Idec Limited (UK)

Τηλ: + 357 22 00 04 93

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība

Tel: + 371 66 16 40 32

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 308 800 792

România

Ewopharma AG Representative Office

Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 (0)8 525 038 36

United Kingdom

Biogen Idec Limited

Tel: +44 (0)20 360 886 22

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Instructies voor gebruik

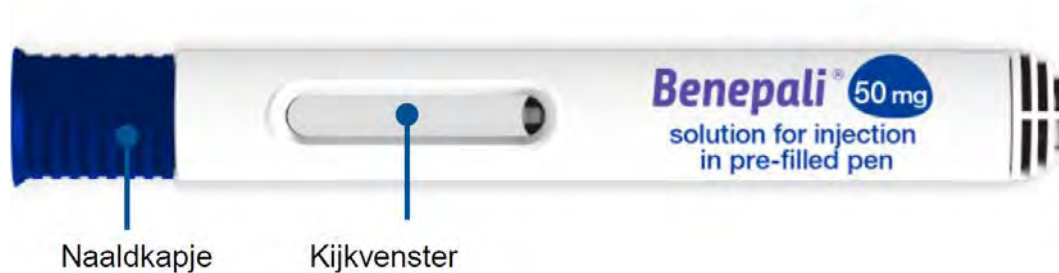
Lees vóór het gebruik van Benepali en elke keer dat u een nieuw recept ophaalt de Instructies voor gebruik. Deze kan nieuwe informatie bevatten.

- Probeer uzelf **geen** injectie te geven tenzij uw arts of verpleegkundige u heeft laten zien hoe u de injectie moet geven.

Een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bevat een dosis van 50 mg Benepali.

Gebruik een goedverlicht, schoon werkoppervlak en leg alle benodigdheden klaar:

- **Een nieuwe Benepali voorgevulde pen**



- Schud de voorgevulde pen **niet**.

Niet in de verpakking inbegrepen:

- **1 alcoholgaasje, gaasje en pleister**



- **Afvalcontainer voor scherpe materialen**



A. Voordat u begint

1. Inspecteer de voorgevulde pen:

Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde pen.

- Gebruik de voorgevulde pen **niet** na de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Er kunnen onderdelen in de voorgevulde pen zijn gebroken.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als het naalddopje ontbreekt of niet stevig is bevestigd.

2. Inspecteer de oplossing:

Bekijk het geneesmiddel door het controlevenster.

De oplossing moet helder tot licht melkachtig, kleurloos of lichtgeel zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten.

- Gebruik de oplossing niet als deze verkleurd of troebel is, of als er andere deeltjes aanwezig zijn dan hierboven wordt beschreven.

3. Laat het geneesmiddel op kamertemperatuur komen:

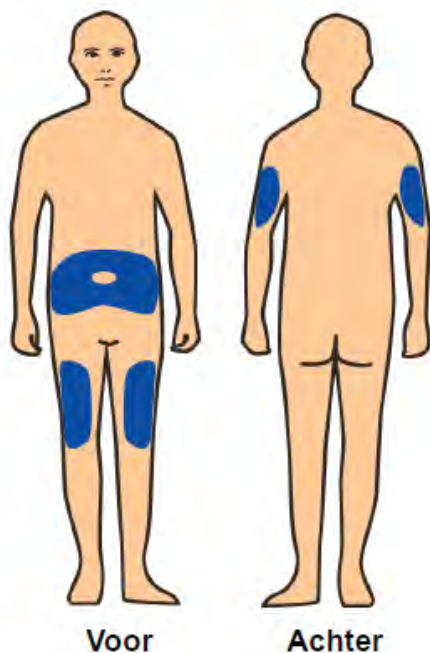
Neem één voorgevulde pen uit de koelkast en laat deze vóór injectie op kamertemperatuur komen gedurende ten minste 30 minuten.

Dit is belangrijk omdat het geneesmiddel daarmee makkelijker en comfortabeler is om te

injecteren.

- Verwijder het naalddopje **niet** totdat u gereed bent om te injecteren.
- Gebruik **geen** warmtebronnen, zoals een magnetron of heet water, om Benepali op te warmen.

4. Kies een injectieplaats:



De Benepali voorgevulde pen is voor subcutane injectie. Het moet in de dij, buik of achterkant van de bovenarm worden geïnjecteerd (zie afbeelding links).

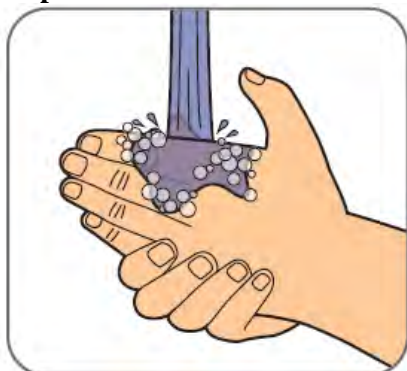
Wissel elke injectie van injectieplaats.

Als u zich in de buik injecteert, kies dan een plek die ten minste 5 cm van uw navel is verwijderd.

- Injecteer **niet** in gebieden die rood, hard, gekneusd of gevoelig zijn.
- Injecteer **niet** in littekens of striae.
- Als u psoriasis heeft, injecteer dan **niet** in verheven, dikke, rode of schilferige huidplekken of laesies.

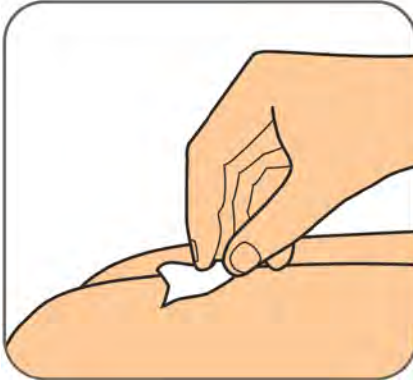
B. Injectie stap voor stap

Stap 1:



Was uw handen met water en zeep.

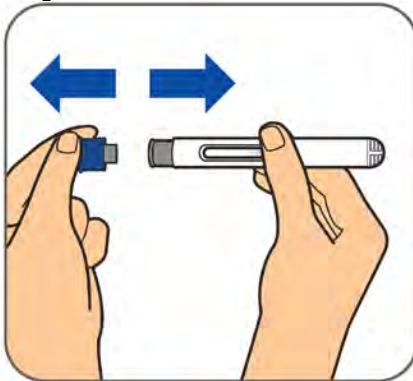
Stap 2:



Veeg over de injectieplaats met een alcoholgaasje.
Zie “Een injectieplaats kiezen” voor hulp bij het kiezen van een injectieplaats.

- Raak dit gebied **niet** meer aan vóór het geven van de injectie.

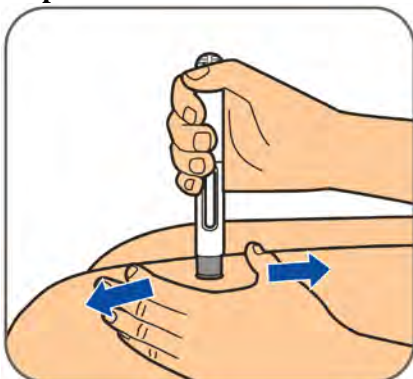
Stap 3:



Trek het naalddopje er recht af en gooi het weg in de vuilnisbak of afvalcontainer voor scherpe materialen.

- Draai of buig het naalddopje **niet** terwijl u het verwijdert, omdat dit de naald kan beschadigen. De dop niet terug op de naald plaatsen.
- **Nooit het dopje terug op de naald zetten.**

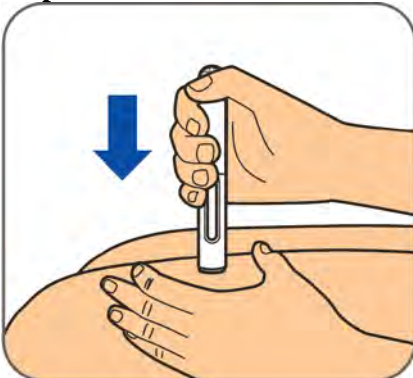
Stap 4:



Rek de huid van de gereinigde injectieplaats zachtjes uit. Houd de voorgevulde pen in een hoek van ongeveer 90 graden met de huid.

- Knijp **niet** in de huid.
- Door het uitrekken van de huid ontstaat een stevig oppervlak.

Stap 5:



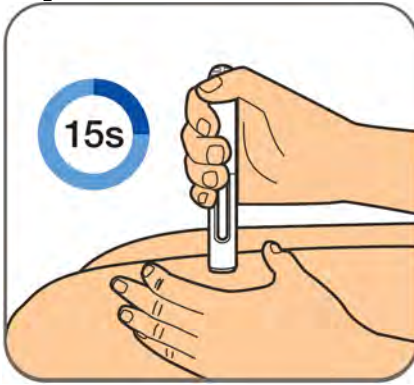
Druk de voorgevulde pen stevig in de injectieplaats om de injectie te starten.

Het apparaat klikt als de injectie begint.

Blijf de voorgevulde pen stevig op de injectieplaats drukken.

Het apparaat klikt een tweede keer.

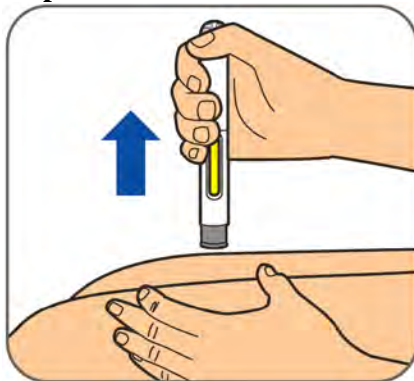
Stap 6:



Na de tweede klik telt u langzaam tot 15 om er zeker van te zijn dat de injectie compleet is.

- **Niet** de druk op de injectieplaats verminderen totdat de injectie voltooid is.
- Beweeg de voorgevulde pen tijdens de injectie **niet**.

Stap 7:



Neem de lege pen uit de huid.

De naaldbescherming bedekt nu de hele naald.

Controleer of de gele zuigerstaaf in het venster te zien is om te bevestigen dat de volledige dosis is toegediend.

Verwijderen:



Gooi de lege pen weg in een goedgekeurde afvalcontainer voor scherpe materialen.

Vraag uw zorgverlener hoe u het beste een volle afvalcontainer voor scherpe materialen kunt afvoeren. Afvalcontainers voor scherpe materialen zijn verkrijgbaar bij uw plaatselijke apotheker.

- Gooi de afvalcontainer voor scherpe materialen **niet** weg bij het huishoudelijk afval.
- **Niet** recyclen.
- **Bewaar de container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.**

C. Verzorging injectieplaats

Als er een bloeding optreedt op de injectieplaats, druk dan een gaasje over de injectieplaats.

- Wrijf **niet** over de injectieplaats.

Indien nodig kunt u de injectieplaats bedekken met een pleister.