

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fubelv 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fubelv 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept.

Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg etanercept.

Fubelv 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.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

De oplossing is helder tot opalescent, kleurloos tot geel en wordt geformuleerd bij pH 6,3±0,2. De osmolaliteit van de oplossing is 310±30 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Fubelv 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.

Fubelv kan als monotherapie verstrekt worden wanneer er sprake is van een intolerantie ten opzichte van methotrexaat of wanneer verdere behandeling met methotrexaat als ongepast wordt ervaren.

Fubelv 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 Fubelv, zowel op zichzelf gebruikt als in combinatie met methotrexaat, de progressiesnelheid van gewrichtsschade, zoals deze door middel van röntgenonderzoek gemeten wordt, reduceert en het lichamelijk functioneren verbetert.

Juveniele idiopathische artritis

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

Behandeling van artritis 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.

Arthritis psoriatica

Behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen bij wie de respons op eerdere ‘disease-modifying antirheumatic drug’-therapie onvoldoende is gebleken. Etanercept heeft laten zien dat het lichamelijk 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 spondyloartritis

Spondylitis ankylopoetica

Behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie ontoereikend was.

Niet-radiografische axiale spondyloartritis

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

Plaque psoriasis

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

Plaque psoriasis bij kinderen

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 Fubelv dient te worden begonnen door en onder de begeleiding te blijven van artsen, gespecialiseerd in de diagnose en behandeling van reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, niet-radiografische axiale spondyloartritis, plaque psoriasis of plaque psoriasis bij kinderen. Aan met Fubelv behandelde patiënten dient een 'Patiëntenkaart' te worden gegeven.

Fubelv is beschikbaar in sterktes van 25 en 50 mg.

Dosering

Reumatoïde artritis

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

Bijzondere populaties

Nier- en leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk. Dosering en wijze van toediening zijn hetzelfde als voor volwassenen in de leeftijd van 18-64 jaar.

Pediatrische patiënten

Fubelv is alleen beschikbaar als 25 mg voorgevulde spuit, 50 mg voorgevulde spuit en 50 mg voorgevulde pen.

Het is daarom niet mogelijk om Fubelv toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg behoeven. Pediatrische patiënten die een andere dosis dan een volledige dosis van 25 mg of 50 mg behoeven, mogen geen Fubelv ontvangen. Wanneer een alternatieve dosis nodig is, moeten andere etanercept-producten die deze optie geven, gebruikt worden.

De dosering van Fubelv 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 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.

De veiligheid en werkzaamheid van etanercept bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Juvenile idiopathische artritis (JIA)

De aanbevolen dosering is 0,4 mg/kg (tot een maximum van 25 mg per dosis) tweemaal per week gegeven 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 gegeven.

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 JIA die een lichaamsgewicht van minder dan 25 kg hebben.

Er zijn geen formele klinische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen van 2 en 3 jaar oud. Beperkte veiligheidsgegevens uit een patiëntenregister suggereren echter dat het veiligheidsprofiel bij kinderen van 2 en 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 juvenile idiopathische artritis.

Plaque psoriasis bij kinderen (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 Fubelv 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

Fubelv is voor subcutaan gebruik (zie rubriek 6.6).

Uitgebreide instructies voor de toediening worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 7, 'Instructies voor gebruik'. Gedetailleerde instructies over onbedoelde dosering of de frequentie van de dosering, inclusief gemiste doses, worden gegeven in rubriek van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

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

Sepsis of een risico op sepsis.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten dienen voor, tijdens en na de behandeling met Fubelv 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 voor relevante opportunistische infecties (bijv. blootstelling aan endemische mycose).

Patiënten bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt terwijl zij een behandeling ondergaan met Fubelv dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. De toediening van Fubelv dient gestaakt te worden indien zich bij een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt. De veiligheid en werkzaamheid van Fubelv bij patiënten met chronische infecties zijn niet geëvalueerd. Artsen dienen voorzichtigheid in acht te nemen als zij het gebruik van Fubelv 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 gecontroleerde diabetes.

Tuberculose

Er zijn gevallen van actieve tuberculose inclusief miliaire tuberculose en extrapulmonaire tuberculose gemeld bij patiënten die met etanercept werden behandeld.

Voor aanvang van de behandeling met Fubelv dienen alle patiënten gecontroleerd te worden 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 de geëigende onderzoeken te worden uitgevoerd, zoals de tuberculinehuidtest en een borstkasröntgenfoto (lokale aanbevelingen kunnen van toepassing zijn). Het wordt aanbevolen de uitslag van deze onderzoeken op de 'Patiëntenkaart' 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 aangetoond, mag een therapie met Fubelv niet begonnen worden. Als inactieve ('latente') tuberculose wordt aangetoond, dient een anti-tuberculosebehandeling voor latente tuberculose te worden ingesteld alvorens therapie met Fubelv te beginnen en in overeenstemming met lokale aanbevelingen. In deze situatie dient de voordeel/risicobalans van Fubelv-therapie zeer zorgvuldig in beschouwing te worden genomen.

Alle patiënten dienen geïnformeerd te worden medisch advies in te winnen als klachten/symptomen duidend op tuberculose (bijv. aanhoudende hoest, uitteren/gewichtsverlies, lage koorts) optreden tijdens of na Fubelv-behandeling.

Hepatitis B-reactivering

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 therapie met Fubelv wordt gestart. Bij patiënten die positief getest zijn voor een HBV-infectie, wordt aanbevolen om een arts met ervaring in de behandeling van hepatitis B te raadplegen. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van Fubelv 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 die HBV-infectie ontwikkelen, moet Fubelv worden gestopt en effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

Verergering van hepatitis C

Er zijn meldingen van verergering van hepatitis C bij patiënten die etanercept kregen. Fubelv dient met voorzichtigheid 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 alleen etanercept. Er is geen klinisch voordeel aangetoond van deze combinatie. Daarom wordt gecombineerd gebruik van Fubelv en anakinra afgeraden (zie rubrieken 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 zijn 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 Fubelv onmiddellijk te worden gestopt 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 immuunrespons 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 en klachten en symptomen van aseptische meningitis die zonder gevolgen verdwenen. Patiënten met een significante blootstelling aan varicellavirus dienen tijdelijk te stoppen met het gebruik van Fubelv en profylactische behandeling met varicellazoster-immunoglobuline dient voor hen te worden overwogen.

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

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Solide 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 delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van lymfomen waargenomen bij de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Het voorkomen hiervan was echter zeldzaam en de follow-upperiode van de placebopatiënten was korter dan die van patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist. Er zijn postmarketinggevallen gemeld van leukemie bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie bij patiënten met reumatoïde artritis met langdurende, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert.

Gebaseerd op de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie of andere hematopoëtische of solide maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met een TNF-antagonist niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer een behandeling met TNF-antagonisten wordt overwogen voor patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteiten of wanneer voortzetting van de behandeling wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen.

Postmarketing zijn er maligniteiten gemeld bij kinderen, adolescenten en jonge volwassenen (tot een leeftijd van 22 jaar), waarvan enkele fataal, 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 van de ontwikkeling van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die zijn behandeld met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

Huidkankers

Melanoom en niet-melanome 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 worden 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 samen met Fubelv 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 pneumokokkenpolysacharidevaccin in week 4. In dit onderzoek waren de meeste patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen in staat om een effectieve B-celimmuunrespons tegen pneumokokkenpolysacharidevaccin te genereren, maar titers in aggregaat waren gematigd lager en enkele patiënten hadden een tweevoudige verhoging van titers in vergelijking met patiënten die geen Fubelv kregen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Vorming van auto-antilichamen

Behandeling met Fubelv 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 etanercept die een voorgeschiedenis hebben van bloeddyscrasieën. Alle patiënten en ouders/verzorgers dient geadviseerd te worden dat zij onmiddellijk medisch advies dienen in te winnen als de patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die wijzen op bloeddyscrasieën of infecties (bijv. aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid) terwijl zij Fubelv gebruiken. Deze patiënten dienen dringend onderzocht te worden, inclusief een volledig bloedbeeld; als bloeddyscrasieën worden bevestigd, dient het gebruik van Fubelv te worden beëindigd.

Neurologische aandoeningen

Er zijn zelden meldingen geweest over demyeliniserende aandoeningen van het CZS bij patiënten die behandeld zijn met etanercept (zie rubriek 4.8). Daarnaast zijn er 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 etanercept-therapie 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 afweging, inclusief een neurologische beoordeling, van de voordelen van behandeling tegen de risico's wordt aanbevolen indien Fubelv 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 Fubelv of 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 fototherapie voor de behandeling van psoriasis is niet bestudeerd.

Nier- en leverfunctiestoornissen

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 voorzichtig te zijn wanneer Fubelv wordt gebruikt bij patiënten die aan congestief hartfalen (CHF) lijden. 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. Twee grote klinische trials waarin het gebruik van etanercept bij de behandeling van CHF werd geëvalueerd, werden vervroegd afgebroken vanwege een gebrek aan werkzaamheid. Hoewel er geen conclusies uit kunnen worden getrokken, suggereren de gegevens van één van de trials een mogelijke tendens tot verergering van CHF bij die patiënten die behandeling met etanercept was 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 Fubelv niet gebruikt te worden bij patiënten voor de behandeling van alcoholische hepatitis. Artsen dienen zorgvuldigheid te betrachten wanneer zij Fubelv 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 glucocorticoïden) 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. Fubelv wordt niet aanbevolen voor de behandeling van Wegener-granulomatose.

Hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld voor diabetes

Er zijn meldingen geweest van hypoglykemie na initiatie van etanercept bij patiënten die medicatie voor diabetes krijgen met als gevolg daarvan een noodzakelijke vermindering van antidiabetische medicatie bij enkele van deze patiënten.

Speciale patiëntgroepen

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 etanercept-therapie (zie ‘Vaccinaties’ hierboven).

Fubelv bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

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 gegevens).

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 naast methotrexaat alleen behandeld werden met etanercept (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is geen klinisch voordeel aangetoond van de combinatie etanercept en anakinra en 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 gemiddeld aantal witte bloedcellen in vergelijking tot groepen die behandeld werden met alleen etanercept of sulfasalazine. De klinische significantie van deze interactie is onbekend. 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 in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen het gebruik van geschikte anticonceptie te overwegen om zwangerschap te voorkomen tijdens behandeling met Fubelv en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling

Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitonderzoeken die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. De effecten van etanercept op de zwangerschapsuitkomsten zijn onderzocht in twee observationele cohortonderzoeken. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in één observationeel onderzoek die zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept ($n < 370$), met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten ($n = 164$) (aangepaste oddsratio 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. In een ander observationeel registeronderzoek dat uitgevoerd werd in meerdere landen, werd het risico van nadelige zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die in de eerste 90 dagen van hun zwangerschap waren blootgesteld aan etanercept ($n = 425$) vergeleken met vrouwen die waren blootgesteld aan niet-biologische geneesmiddelen ($n = 3497$). In dit onderzoek werd geen verhoogd risico op ernstige geboortefwijkingen waargenomen (ongecorrigeerde oddsratio [OR] = 1,22, 95%-BI: 0,79-1,90; gecorrigeerde OR = 0,96, 95%-BI: 0,58-1,60 na correctie voor land, aandoening van de moeder, vergeleken met vergelijkbare controlepopulatie, leeftijd van de moeder en roken tijdens de vroege zwangerschap). Dit onderzoek toonde ook geen verhoogde risico's op kleine geboortefwijkingen, vroeggeboorten, doodgeboorten of infecties in het eerste levensjaar bij zuigelingen van vrouwen die waren blootgesteld aan etanercept tijdens de zwangerschap. Fubelv dient alleen te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als dit echt noodzakelijk is.

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 Fubelv toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

Borstvoeding

In zogende ratten, na subcutane toediening, werd etanercept uitgescheiden in de melk en ontdekt in het serum van de rattenjongen. Beperkte informatie uit de gepubliceerde literatuur geeft aan dat etanercept in lage concentraties in moedermelk is ontdekt. Etanercept kan worden overwogen voor gebruik tijdens borstvoeding, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Hoewel de systemische blootstelling bij een met moedermelk gevoede zuigeling naar verwachting laag is, omdat etanercept grotendeels wordt afgebroken in het maag-darmkanaal, zijn er beperkte gegevens over systemische blootstelling bij met moedermelk gevoede zuigelingen beschikbaar. Daarom kan de toediening van levende vaccins (bijv. BCG) aan een met moedermelk gevoede zuigeling worden overwogen wanneer de moeder etanercept krijgt, 16 weken na stopzetting van de borstvoeding (of op een eerder tijdstip indien de etanerceptconcentraties in het serum bij de zuigeling niet detecteerbaar zijn).

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

Fubelv heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het bijwerkingenprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, jeuk, rood worden en bloeding op de punctieplaats), infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties, bronchitis, blaasontsteking en huidinfecties), hoofdpijn, allergische reacties, vorming van auto-antilichamen, jeuk en koorts.

Ernstige bijwerkingen zijn ook gerapporteerd voor etanercept. TNF-antagonisten, zoals etanercept, hebben effect op het immuunsysteem en hun gebruik 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 zelden, respectievelijk zeer zelden waargenomen tijdens het gebruik van etanercept. Er zijn zeldzame meldingen geweest van lupus, lupus-gerelateerde 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 post-marketingervaring.

Binnen de systeem/orgaanklassen zijn bijwerkingen gerangschikt naar frequentie (aantal patiënten dat wordt verwacht de bijwerking te ervaren), waarbij gebruik is gemaakt van 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).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (waaronder bovensteluchtweginfectie, bronchitis, cystitis, huidinfectie)*		Ernstige infecties (waaronder pneumonie, cellulitis, artritis bacterieel, sepsis en parasitaire infectie)*	Tuberculose, opportunistische infectie (waaronder invasieve schimmel-, Protozoa-, bacteriële, atypische mycobacteriële, virale infecties en Legionella)*		Hepatitis B-reactivering, listeria-infecties
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Niet-melanome huidkankers* (zie rubriek 4.4)	Maligne melanoom (zie rubriek 4.4), lymfoom, leukemie		Merkelcelcarcinoom (zie rubriek 4.4), Kaposi-sarcoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, anemie, leukopenie, neutropenie	Pancytopenie*	Aplastische anemie*	Histiocytose hematofaag (macrofaagactivatie syndroom)*
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reacties (zie Huid- en onderhuidaandoeningen), autoantilichaamvorming*	Vasculitis (waaronder antineutrofielen cytoplasma antilichaam geassocieerde vasculitis)	Ernstige allergische/anafylactische reacties (waaronder angio-oedeem, bronchospasme), sarcoidose		Verergering van symptomen van dermatomyositis

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn			Demyelinisatie van het CZS wijzend op multipale sclerose of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen, zoals neuritis optica en myelitis transversa (zie rubriek 4.4), perifere demyelinisatie, waaronder Guillain-Barré-syndroom, chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, demyeliniserende polyneuropathie en multifocale motorische neuropathie (zie rubriek 4.4), epileptische aanval		Zenuwstelselaandoeningen
Oogaandoeningen			Uveïtis, scleritis			Oogaandoeningen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Hartaandoeningen			Verergering van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)	Nieuw ontstaan van congestief hartfalen (zie rubriek 4.4)		Hartaandoeningen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Interstitiële longaandoening (waaronder pneumonitis en longfibrose)*		Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Maagdarmsstelselaandoeningen			Inflammatoire darmziekte			Maagdarmsstelselaandoeningen
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde leverenzymen*	Auto-immuunhepatitis*		Lever- en galaandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, uitslag	Angio-oedeem, psoriasis (waaronder nieuwe of erger wordende pustuleuze, voornamelijk op de handpalmen en de voetzolen), urticaria, psoriasiforme huiduitslag	Stevens-Johnson-syndroom, cutane vasculitis (waaronder overgevoeligheids vasculitis), erythema multiforme, lichenoïde reacties	Toxische epidermale necrolyse	Huid- en onderhuidaandoeningen

Systeem/orgaanklassie	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Skeletspierstel- en bindweefselaandoeningen				Cutane lupus erythematosus, subacute cutane lupus erythematosus, lupusachtig syndroom	Skeletspierstel- en bindweefselaandoeningen	
Nier- en urinewegaandoeningen				Glomerulonefritis	Nier- en urinewegaandoeningen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)*	Pyrexie	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Honderdnegenentwintig (129) nieuwe maligniteiten van verschillende types werden geobserveerd bij 4114 patiënten met reumatoïde artritis die in klinisch onderzoek behandeld werden met etanercept gedurende maximaal ongeveer 6 jaar, onder wie 231 patiënten die behandeld werden met etanercept in combinatie met methotrexaat tijdens het 2 jaar durend actief-gecontroleerd onderzoek. De waargenomen frequentie en incidenties in deze klinische trials 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 arthritis 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-labelonderzoeken van maximaal 2,5 jaar werden 30 maligniteiten en 43 niet-melanome huidkankers gemeld. In een groep van 7416 met etanercept behandelde patiënten in klinische trials voor reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis werden 18 lymfomen gemeld.

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

Reacties op de plaats van injectie

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% vs. 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, kreeg lokale preparaten zoals corticosteroïden 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, tezamen 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 bij 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, beenzweer, 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 vergelijkbaar 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 de 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) in aanvulling op 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 protozoaire), virale (waaronder herpes zoster), bacteriële (inclusief *Listeria* en *Legionella*) en atypische mycobacteriële infecties. In een gepoolde gegevensset 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 *Pneumocystis*-pneumonie, ongespecificeerde systemische schimmelinfecties en aspergillose (zie rubriek 4.4).

Auto-antilichamen

Van volwassen patiënten werd op meerdere tijdstippen serum getest op auto-antilichamen. 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-antilichamen ontwikkelde was ook groter met radio-immuunbepaling (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 anti-cardiolipineantilichamen ontwikkelde, vergelijkbaar verhoogd vergeleken met de met placebo behandelde patiënten. De invloed van langdurige behandeling met etanercept op de ontwikkeling van auto-immuunziekten is onbekend.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van patiënten, inclusief reumafactorpositieve patiënten, die andere auto-antilichamen 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

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,06% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische

onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van interstitiële longaandoening 0,47% (frequentie soms). 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 $<1.000/\text{mm}^3$). Een neutropenische patiënt ontwikkelde cellulitis die na ziekenhuisopname vanzelf verdween (zie rubrieken 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).

Auto-immuunhepatitis

In gecontroleerde klinische onderzoeken met etanercept bij alle indicaties bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis bij patiënten die etanercept kregen, zonder dat ze gelijktijdig ook methotrexaat kregen 0,02% (frequentie zelden). In de gecontroleerde klinische onderzoeken die gelijktijdige behandeling met etanercept en methotrexaat toestonden, bedroeg de frequentie (incidentie als proportie) van auto-immuunhepatitis 0,24% (frequentie soms).

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 klinisch onderzoek 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 klachten 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. 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).

In klinisch onderzoek naar juveniele idiopathische artritis werden 4 gevallen van macrofaagactivatiesyndroom gemeld.

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 klinisch onderzoek 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. Een 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 antidotum bekend voor etanercept.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Fubelv 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 spiegels van TNF zijn 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 receptor. Daarenboven 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 bij 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 (bijvoorbeeld cytokines, adhesiemoleculen of proteïnasen) 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, twee onderzoeken met volwassenen met niet-radiografische axiale spondyloartritis, 4 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 50-responsen kwamen meer voor bij patiënten die behandeld werden met etanercept na 3 en 6 maanden dan bij patiënten die behandeld werden met placebo (ACR 20: etanercept 62% en 59%, placebo 23% en 11% na respectievelijk 3 en 6 maanden; ACR 50: etanercept 41% en 40%, placebo 8% en 5% na respectievelijk 3 en 6 maanden; $p \leq 0,01$ 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 geïncludeerd in de ACR-responscriteria, zoals ochtendstijfheid. Een *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), inclusief invaliditeit, vitaliteit, mentale 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 na 3 en 6 maanden.

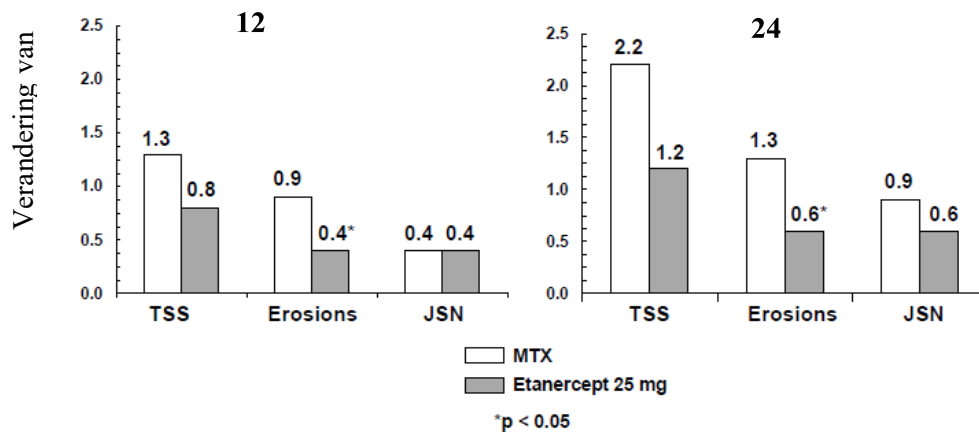
Na het beëindigen van de behandeling met etanercept kwamen de symptomen van artritis over het algemeen binnen een maand terug. Uit resultaten van open-labelonderzoeken bleek dat het opnieuw starten van de behandeling met etanercept na een onderbreking van maximaal 24 maanden resulteerde in gelijke omvang 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 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 trial 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 twee 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 na 12 maanden, 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). Radiografieën van handen/polsen en voeten werden gelezen bij aanvang en na 6, 12 en 24 maanden. De dosis van 10 mg etanercept had consequent minder effect op structurele schade dan 25 mg. Etanercept 25 mg was significant beter dan methotrexaat met betrekking tot *Erosion Scores* zowel na 12 maanden als na 24 maanden. De verschillen tussen methotrexaat en etanercept in TSS en JSN waren niet statistisch significant. De resultaten zijn weergegeven in de onderstaande afbeelding.

Radiografische progressie: vergelijking van etanercept vs. methotrexaat bij patiënten met RA <3 jaar voortduurt



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 die 6 maanden tot 20 jaar voortduurde (mediaan 5 jaar) en die een minder dan bevredigende respons hadden op ten minste 1 'disease-modifying antirheumatic drug' (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 na zowel 24

en 52 weken 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 bij 12 maanden: Vergelijking van etanercept vs. methotrexaat vs. etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt

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			
Aanvangsscore ^b	5,5	5,7	5,5
Week 52 score ^b	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

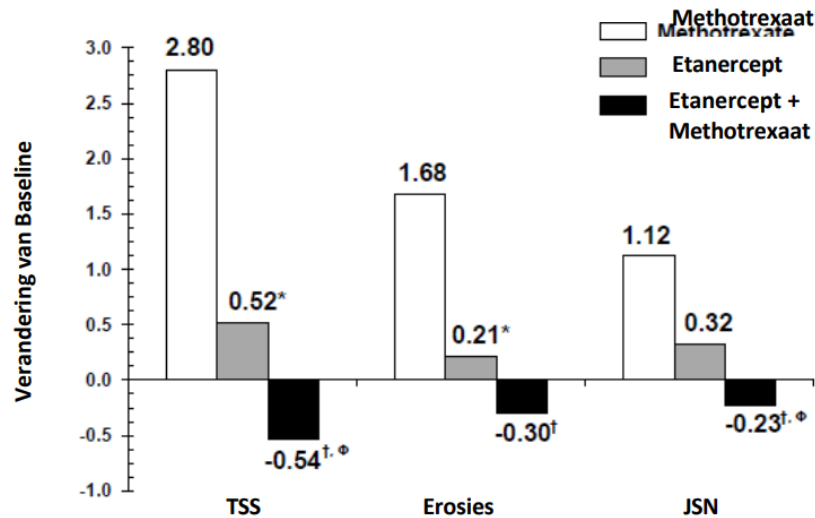
a: Patiënten die het onderzoek van 12 maanden niet voltooiden zijn als non-responders beschouwd. b: Waarden voor Disease Activity Score (DAS) zijn gemiddelden.

c: Remissie is gedefinieerd als DAS

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

Na 12 maanden was de radiografische progressie significant minder in de etanercept-groep 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 vs. methotrexaat vs. etanercept in combinatie met methotrexaat bij patiënten met RA die 6 maanden tot 20 jaar voortduurt (resultaten na 12 maanden)



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

Ook werden er significante voordelen voor de combinatie van etanercept met methotrexaat in vergelijking met de etanercept-monotherapie of methotrexaatmonotherapie geobserveerd na 24 maanden. Hiermee vergelijkbaar zijn significante voordelen van etanercept-monotherapie in vergelijking met methotrexaatmonotherapie ook na 24 maanden waargenomen.

In een analyse waarin alle patiënten als progressief werden beschouwd die om welke reden dan ook met het onderzoek waren gestopt, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS-verandering $\leq 0,5$) na 24 maanden 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 ($p < 0,005$). Onder de patiënten die de volledige 24 maanden van de therapie 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 etanercept-behandelingsregimes waren na 8 weken vergelijkbaar in hun effect op klachten en symptomen van RA; gegevens na 16 weken vertoonden geen vergelijkbaarheid (non-inferioriteit) tussen de twee therapieën.

Volwassen patiënten met arthritis psoriatica

De werkzaamheid van etanercept was 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 één 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 corticosteroïden (24%). Patiënten die op dat moment behandeld werden met methotrexaat (stabiel gedurende ≥ 2 maanden) konden een stabiele dosis methotrexaat ≤ 25 mg/week blijven gebruiken. Gedurende 6 maanden werden tweemaal per week subcutaan doses toegediend van 25 mg etanercept (gebaseerd op dosisebepalingsonderzoeken bij patiënten met reumatoïde arthritis). 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-, 50- en 70- respons bereikten en percentages met verbetering van *Psoriatic Arthritis Respons Criteria* (PsARC). De resultaten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

Responsen van patiënten met arthritis psoriatica in een placebogecontroleerde trial

Arthritis psoriatica-respons		Percentage van patieence	
		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 subcutaan tweemaal per week

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

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

Bij de patiënten met arthritis psoriatica die etanercept kregen waren de klinische responsen duidelijk bij de eerste controle (na 4 weken) 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 na 6, 12 en 24 maanden. De gemodificeerde TSS na 12 maanden is weergegeven in onderstaande tabel. In een analyse, waarin van alle patiënten uit het onderzoek die om welke reden dan ook uitvielen werd aangenomen dat er progressie was, was het percentage patiënten zonder progressie (TSS verandering $\leq 0,5$) na 12 maanden groter in de etanercept-groep vergeleken met de placebogroep (73% vs. 47% respectievelijk, $p \leq 0,001$). Het effect van etanercept op radiografische progressie werd gehandhaafd bij patiënten waarbij 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 de uitgangswaarde

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 gegevens 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 van wie 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 over 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 gedurende 6 maanden tweemaal per week subcutaan toegediend bij 138 patiënten.

De primaire maat voor werkzaamheid (ASAS 20) was een $\geq 20\%$ verbetering 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 vanaf 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 van patiënten	
	Placebo n = 139	Etanercept N = 138
ASAS 20		
2 weken	22	46 ^a
3 maanden	27	60 ^a
6 maanden	23	58 ^a
ASAS 50		
2 weken	7	24 ^a
3 maanden	13	45 ^a
6 maanden	10	42 ^a
ASAS 70		
2 weken	2	12 ^b
3 maanden	7	29 ^b
6 maanden	5	28 ^b

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

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

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica die etanercept toegediend kregen waren de klinische responsen aanwezig bij de eerste controle (na 2 weken) en bleven gedurende 6 maanden therapie gehandhaafd. Responsen waren vergelijkbaar bij patiënten die wel of geen 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 25 mg SC injecties) 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 eenmaal per week 50 mg doseringsregime en het tweemaal per week 25 mg doseringsregime waren vergelijkbaar.

Volwassen patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis

Onderzoek 1

De werkzaamheid van etanercept bij patiënten met niet-radiografische axiale spondyloarthritis (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 spondyloarthritis, 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 van week 12 weer.

Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerd onderzoek naar nr-AxSpa: percentage patiënten dat de eindpunten bereikte

Dubbelblinde klinische response 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 de volledige gegevens voor elk eindpunt niet 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 werd er een statistisch significante verbetering waargenomen in de SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-score voor het sacro-iliacaal (SI-) gewricht zoals gemeten aan de hand van MRI bij patiënten die etanercept kregen. De gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde was 3,8 voor patiënten behandeld met etanercept (n=95) versus 0,8 voor patiënten behandeld met placebo (n=105) (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 in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo bij de meeste vragenlijsten over gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en fysieke functie, waaronder BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), score voor EuroQol 5D algemene gezondheidstoestand en score voor SF-36 fysieke component.

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.

Onderzoek 2

In dit multicenter, open-label fase 4-onderzoek met 3 perioden is de stopzetting en herhalingsbehandeling van etanercept geëvalueerd bij patiënten met actieve nr-AxSpa die een toereikende respons (inactieve ziekte gedefinieerd als Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) C-reactief proteïne (CRP) van minder dan 1,3) bereikten na 24 weken behandeling.

209 volwassen patiënten met actieve nr-AxSpa (18 tot 49 jaar oud) ontvingen wekelijks open-label etanercept 50 mg plus een stabiele achtergrond-NSAID in de optimale getolereerde anti-inflammatoire dosering gedurende 24 weken in periode 1. Actieve nr-AxSpa werd gedefinieerd als die patiënten die voldeden aan de Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)-classificatiecriteria voor axiale spondyloarthritis (maar niet voldeden aan de gewijzigde New York criteria voor AS), met positieve MRI-bevindingen (actieve ontsteking op MRI die sterk wijst op sacro-iliïtis geassocieerd met SpA) en/of positieve hsCRP (gedefinieerd als high-sensitivity C-reactief proteïne [hsCRP] >3 mg/l), en

actieve symptomen gedefinieerd door een ASDAS CRP groter dan of gelijk aan 2,1 bij het screeningbezoek. Patiënten dienden ook een ontoereikende respons op of intolerantie voor twee of meer NSAID's te hebben. In week 24 bereikten 119 (57%) patiënten inactieve ziekte. Deze patiënten werden opgenomen in periode 2, een 40 weken durende stopfase waarin patiënten stopten met etanercept, maar wel doorgingen met de achtergrond-NSAID. De primaire maat voor werkzaamheid was het optreden van opvlamming (gedefinieerd als een ASDAS erythrocytenbezinkingssnelheid (BSE) groter dan of gelijk aan 2,1) binnen 40 weken na de stopzetting van etanercept. Patiënten bij wie een opvlamming optrad kregen gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met etanercept 50 mg (periode 3).

In periode 2 steeg de proportie van de patiënten met ≥ 1 opvlamming van 22% (25/112) in week 4 naar 67% (77/115) in week 40. In het algemeen ervoer 75% (86/115) van de patiënten een opvlamming op enig moment binnen de 40 weken na stopzetting van etanercept.

Het belangrijkste secundaire doel van onderzoek 2 was het inschatten van de tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van etanercept en daarnaast de tijd tot opvlamming van de ziekte te vergelijken met patiënten uit onderzoek 1 die voldeden aan de toelatingsvereisten voor de stopfase van onderzoek 2 en die behandeling met etanercept voortzetten.

De mediane tijd tot opvlamming van de ziekte na stopzetting van etanercept was 16 weken (95%-BI: 13-24 weken). Minder dan 25% van de patiënten in onderzoek 1 bij wie de behandeling niet werd stopgezet, ervoer een opvlamming gedurende dezelfde 40 weken als die in periode 2 van onderzoek 2. De tijd tot opvlamming van de ziekte was statistisch significant korter bij patiënten die de behandeling met etanercept stopzetten (onderzoek 2), vergeleken met patiënten waarbij de behandeling met etanercept door bleef gaan (onderzoek 1), $p < 0,0001$.

Van de 87 patiënten die in periode 3 werden opgenomen en gedurende 12 weken een wekelijkse herhalingsbehandeling met etanercept 50 mg kregen, bereikte 62% (54/87) opnieuw een inactieve ziekte, waarbij 50% van hen dit binnen 5 weken bereikte (95%-BI: 4-8 weken).

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 één 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) na 12 weken.

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. Honderdtwaalf (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 behandelingsperiode kregen de patiënten placebo of één van de drie bovengenoemde etanercept-doseringen. 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 tweemaal per week 25 mg etanercept 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 12 additionele weken.

Bij onderzoek 1 bereikte van de met etanercept behandelde groep patiënten een significant grotere proportie patiënten een PASI 75-respons na 12 weken (30%) vergeleken met de placebogroep (2%) ($p < 0,0001$). Na 24 weken, 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.

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

Response (%)	Onderzoek 2					Onderzoek 3			Onderzoek 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg2x/week		50 mg2x/week			25 mg2x/week	50 mg2x/week		50 mg1x/week	50 mg1x/week
		n = 166	n = 162	n = 162	n = 164		n = 164	n = 193		n = 196	n = 196
	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.

Onder de patiënten met plaque psoriasis die etanercept kregen, waren tijdens het eerste bezoek (2 weken) 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 na 24 weken 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 basis) en voor de tijd tot relapse (gedefinieerd als verlies van ten minste de helft van de verbetering bereikt tussen het begin 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 om een goed effect van etanercept te ondersteunen van herhalingsbehandeling met etanercept van patiënten met initiële respons op de behandeling.

Bij onderzoek 3 behield de meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg tweemaal per week en waarvan de dosis 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 na 12 weken (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 na 24 weken.

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 kortetermijnonderzoeken.

Uit een analyse van klinische studiegegevens bleek dat er geen ‘baseline’ ziektekenmerken zijn die artsen zouden kunnen helpen bij het kiezen van de meest geschikte doseringmogelijkheid (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 personen zijn antilichamen tegen etanercept aangetoond. Deze antilichamen zijn in 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-steroïdaal, 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 $\geq 30\%$ verbetering in ten minste drie uit zes en $\geq 30\%$ 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 $\geq 30\%$ 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 ($n=127$) zijn 60 patiënten met uitgebreide oligoarthritis (EO, *Extended 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.

Van de 127 patiënten in het hoofdonderzoek namen er 109 deel aan het open-label extensieonderzoek die gedurende nog eens 8 jaar werden gevolgd voor in totaal maximaal 10 jaar. Aan het einde van het extensieonderzoek hadden 84/109 (77%) patiënten het onderzoek voltooid; 27 (25%) patiënten gebruikten etanercept; 7 (6%) patiënten waren gestopt met de behandeling vanwege een weinig actieve/inactieve ziekte; 5 (5%) patiënten waren, na een eerdere stopzetting van de behandeling, opnieuw gestart met etanercept; en 45 (41%) patiënten waren gestopt met etanercept, maar bleven onder observatie. 25/109 (23%) patiënten stopten permanent met het onderzoek. Verbeteringen in de klinische status die in het hoofdonderzoek werden bereikt, bleven over het algemeen voor alle werkzaamheidseindpunten behouden gedurende de gehele follow-upperiode. Patiënten die actief etanercept gebruikten, konden tijdens het extensieonderzoek één keer deelnemen aan een optionele geneesmiddelvrije periode, gevolgd door herbehandeling. De keuze voor deze optie werd gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker over de klinische respons van de patiënt. Dertig patiënten namen deel aan de geneesmiddelvrije periode. Bij 17 patiënten werd een opvlamming gemeld (gedefinieerd als $\geq 30\%$ verslechtering op ten minste drie van de zes ACR Pedi-componenten en $\geq 30\%$ verbetering op niet meer dan één van de zes resterende componenten en minimaal twee actieve gewrichten). De mediane

tijd van stopzetting van etanercept tot opvlamming was 190 dagen. Dertien patiënten werden opnieuw behandeld en de mediane tijd van stopzetting tot herbehandeling werd geschat op 274 dagen. Vanwege de kleine hoeveelheid gegevens is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de resultaten.

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met het profiel dat voor het hoofdonderzoek 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 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 fototherapie 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.

Plaque psoriasis bij pediatrische patiënten, 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” or “minimaal”, n (%)	56 (53%) ^a	14 (13%)

afkorting: sPGA-*static Physician Global Assessment*

a. $p < 0,0001$ vergeleken placebo

Na de 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode kregen alle patiënten eenmaal per week 0,8 mg/kg etanercept (tot maximaal 50 mg) voor nog eens 24 weken. Responsen die werden waargenomen gedurende de open-labelperiode 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 $1,65 \pm 0,66$ g/ml en was de oppervlakte onder de curve $235 \pm 96,6$ g $\times$ u/ml.

Gemiddelde serumconcentratieprofielen bij een *steady state* bij RA-patiënten, die behandeld waren met eenmaal per week 50 mg etanercept (n=21) vs. tweemaal per week 25 mg etanercept (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 $\times$ u/l vs. 316 mg $\times$ u/l). In een open-label *cross-over*-onderzoek met een enkelvoudige dosis en tweevoudige behandeling bij gezonde vrijwilligers bleek dat etanercept, toegediend als een enkelvoudige injectie van 50 mg/ml, bio-equivalent is 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 μ g $\times$ u/ml en 474 μ g $\times$ 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; het distributievolume bij een *steady state* is 10,4 l.

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

Nierinsufficiëntie

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 nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden gewijzigd.

Leverinsufficiëntie

Er werden geen verhoogde etanerceptconcentraties gemeten bij patiënten met acuut leverfalen. Bij leverinsufficiëntie 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 polyarticulair verlopende 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 dosislimiterende 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 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

Trinatriumcitraat 2-water

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Glycine
Sucrose
Natriumchloride
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

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit en pennen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Fubelv kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Fubelv 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

Fubelv 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is gemaakt van kleurloos type I-glas met een roestvrijstalen 27 gauge naald, met harde naaldbeschermer en een FluroTec gecoate broombutylrubberen stop, en bevat 0,5 ml oplossing. Fubelv is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuit, verpakkingen met 12 voorgevulde spuit, multiverpakkingen met 8 voorgevulde spuit en 8 alcoholdoekjes (2 verpakkingen van 4 voorgevulde spuit) en multiverpakkingen met 24 voorgevulde spuit (2 verpakkingen van 12 voorgevulde spuit).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De spuit is gemaakt van kleurloos type I-glas met een roestvrijstalen 27 gauge naald, met harde naaldbeschermer en FluroTec gecoate broombutylrubberen stop, en bevat 1 ml oplossing.

Fubelv is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde spuit en verpakkingen met 12 voorgevulde spuit.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

De voorgevulde pen bevat een voorgevulde spuit met Fubelv. De spuit in de pen is gemaakt van kleurloos type I-glas met een roestvrijstalen 27 gauge naald, met harde naaldbeschermer en FluroTec gecoate broombutylrubberen stop, en bevat 1 ml oplossing.

Fubelv is beschikbaar in verpakkingen met 4 voorgevulde pennen en verpakkingen met 12 voorgevulde pennen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit en 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Voor injectie moet men de Fubelv voorgevulde spuit op kamertemperatuur laten komen (ongeveer 30 minuten). De oplossing moet niet op een andere manier opgewarmd worden. Het is aanbevolen het product direct te gebruiken.

Het naalddopje mag niet verwijderd worden tijdens het op kamertemperatuur laten komen van de voorgevulde spuit.

De oplossing dient helder tot opalescent, kleurloos tot geel 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

Voor injectie dient Fubelv voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik op kamertemperatuur gebracht te worden (ongeveer 30 minuten). De naaldbeschermer mag niet verwijderd worden wanneer de voorgevulde pen op kamertemperatuur gebracht wordt. Echter, kijkend door het controlevenster, dient de oplossing helder tot opalescent, kleurloos tot geel te zijn en kan deze kleine doorschijnende 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

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

8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2023/001
EU/1/26/2023/002
EU/1/26/2023/003
EU/1/26/2023/004

EU/1/26/2023/005
EU/1/26/2023/006
EU/1/26/2023/007
EU/1/26/2023/008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Datum van laatste verlenging:

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(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT(EN) 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(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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 voor dit geneesmiddel 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.

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**

Voorafgaand aan het in de handel brengen in iedere lidstaat dient de vergunninghouder de definitieve vorm en inhoud van de voorlichtingsmaterialen overeen te komen met de bevoegde autoriteit in de betreffende lidstaat.

Het educatieve programma is gericht op het verminderen van het risico op ernstige infecties.

De houder van de handelsvergunning (MAH) zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar etanercept op de markt wordt gebracht, alle zorgverleners die naar verwachting etanercept zullen voorschrijven, toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende educatieve materiaal:

Patiëntenkaart

- Behandeling met etanercept kan het risico op infecties verhogen
- Teken en symptomen van dit veiligheidsrisico en wanneer u een zorgverlener moet raadplegen
- Contactgegevens van de voorschrijver van etanercept

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 25 MG VOORGEVULDE SPIJT – verpakkingen van 4 en 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fubelv 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trinitriumcitraat 2-water, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, glycine, sucrose, natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde spuiten

12 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 TE**

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.
Raadpleeg de bijsluiter voor alternatieve bewaargegevens.

De voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/26/2023/001 4 voorgevulde spuiten
EU/1/26/2023/002 12 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Fubelv 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

DIRECTE DOOS 25 MG VOORGEVULDE SPIJT (zonder blue box) onderdeel van multipack – 12 of 4 voorgevulde spuiten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fubelv 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trinitriumcitraat 2-water, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, glycine, sucrose, natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

12 voorgevulde spuiten

4 voorgevulde spuiten

Onderdeel van een multipack, kan niet los verkocht worden.

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 TE**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Raadpleeg de bijsluiter voor alternatieve bewaargegevens.

De voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET
VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF
DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN**

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

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

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

EU/1/26/2023/008 24 (2 verpakkingen van 12 voorgevulde spuiten)
EU/1/26/2023/003 8 (2 verpakkingen van 4 voorgevulde spuiten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fubelv 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS 25 MG VOORGEVULDE SPUIT (met blue box) multipack – 24 (2x12 voorgevulde spuit) of 8 (2x4 voorgevulde spuit)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fubelv 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 25 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trisodiumcitraat 2-water, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, glycine, sucrose, natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multipack: 24 (2 verpakkingen van 12 voorgevulde spuit)

Multipack: 8 (2 verpakkingen van 4 voorgevulde spuit)

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**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Raadpleeg de bijsluiter voor alternatieve bewaargegevens.

De voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

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

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

EU/1/26/2023/008 24 (2 verpakkingen van 12 voorgevulde spuiten)
EU/1/26/2023/003 8 (2 verpakkingen van 4 voorgevulde spuiten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fubelv 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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET (25 MG VOORGEVULDE SPIJT)

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

Fubelv 25 mg injectie
etanercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS 50 MG VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trisodiumcitraat 2-water, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, glycine, sucrose, natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde spuiten

12 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**

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.
Raadpleeg de bijsluiter voor alternatieve bewaargegevens.

De voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

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

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

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

EU/1/26/2023/004 4 voorgevulde spuit
EU/1/26/2023/005 12 voorgevulde spuit

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fubelv 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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET (50 MG VOORGEVULDE SPUIT)

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

Fubelv 50 mg injectie
etanercept
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (50 MG VOORGEVULDE PEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
etanercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 50 mg etanercept.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trinatriumcitraat 2-water, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, glycine, sucrose, natriumchloride, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

4 voorgevulde pennen

12 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 TE**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Raadpleeg de bijsluiter voor alternatieve bewaargegevens.

De voorgevulde pennen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET
VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF
DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN**

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

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

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

EU/1/26/2023/006 4 voorgevulde pennen
EU/1/26/2023/007 12 voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Fubelv 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 IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET (25 MG VOORGEVULDE SPIJT)

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

Fubelv 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

B BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fubelv 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit Etanercept

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

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 ‘Patiëntenkaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Fubelv.
- 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 Fubelv 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

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

Fubelv bevat het actieve bestanddeel etanercept.

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

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

- matige of ernstige **reumatoïde artritis** (langdurige auto-immuunziekte die vooral de gewrichten aantast);
- **arthritis psoriatica** (een soort gewrichtsontsteking die elk gewricht in het lichaam kan aantasten);
- ernstige **axiale spondyloarthritis** (een soort gewrichtsontsteking die de wervelkolom en/of de SI-gewrichten (sacro-iliacale gewrichten; gewrichten tussen de onderrug en benen) aantast), waaronder **spondylitis ankylopoetica** (een soort gewrichtsontsteking die de wervelkolom aantast);
- matige tot ernstige **psoriasis** (verhoogde, rode, schilferige vlekken op de huid).

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

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

Bij patiënten met **arthritis psoriatica** met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan dit middel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren, verbeteren.

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

Fubelv wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

- 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 die 62,5 kg of meer wegen
 - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en die 62,5 kg of meer wegen
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar en die 62,5 kg of meer wegen indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en die 62,5 kg of meer wegen die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen ondergaan).

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 dit geneesmiddel. 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 Fubelv 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 twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft **enige vorm van infectie**. Als u twijfelt, raadpleeg dan 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 en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u dit middel 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 het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met dit middel 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 verschijnselen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer 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 dit middel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met Fubelv werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of klachten en verschijnselen van tuberculoseaanwezig zijn vóór het starten met dit middel. 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 'Patiëntenkaart' 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 enig 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 dit middel begint. Behandeling met dit middel 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 dit middel.
- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met dit middel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind klachten of verschijnselen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke verschijnselen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van dit middel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipele sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of dit middel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat dit middel 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 dit middel 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 dit middel 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 dit middel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt uiterlijke verandering van de huid of gezwollen op de huid ontstaan.
- **Waterpokken:** Vertel het uw arts als u bent, of het kind is, blootgesteld aan waterpokken tijdens gebruik van dit middel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** Dit middel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** dit middel 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 dit middel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- **Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze dit middel gaan gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als dit middel wordt gebruikt. Neem contact op met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder dan 62,5 kg wegen.

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyartritis of uitgebreide oligoartritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Fubelv nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of het kind dat u verzorgt binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap dit middel 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. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap etanercept had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby.

Neem contact op met uw arts als u tijdens de behandeling met Fubelv borstvoeding wilt geven. Het is belangrijk dat u de artsen van uw baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Fubelv tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding voordat uw baby een vaccin toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Fubelv de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

Fubelv bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 denkt dat het effect van dit middel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Dosering voor volwassen patiënten

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis, waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van dit middel in te stellen.

Plaque psoriasis

De aanbevolen 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 beslissen hoe lang u dit middel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als dit middel na 12 weken geen effect heeft op uw toestand kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De geschikte dosis en frequentie van de dosering 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.

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder dan 62,5 kg wegen.

Er zijn andere etanercept-middelen in een geschikte farmaceutische vorm voor kinderen beschikbaar.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg etanercept per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg etanercept per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg etanercept per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer dit middel 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.

Toedieningsweg en manier van toedienen

Dit middel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe dit middel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 ‘Instructies voor gebruik’.

Meng de oplossing niet met andere geneesmiddelen.

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

Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer van dit middel heeft gebruikt dan u 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 gebruiken?

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 moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dagen. 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 zo een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw verschijnselen 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 dit middel dan niet 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. Echter, de bovenstaande verschijnselen kunnen op een allergische reactie op dit middel wijzen. U moet dan 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 infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, 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, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, 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 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, jeuk.

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

De bekende bijwerkingen van dit middel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):
Infecties (ook verkoudheid, ontsteking van de bijholten (sinusitis), bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); 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); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).

- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en klachten en verschijnselen die vergelijkbaar zijn met die van multipale sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (verschijnselen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaarvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms); schade aan de kleine filters in uw nieren die leidt tot een slechte nierfunctie (glomerulonefritis).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):
falen van het beenmerg om onmisbare bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; 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 zwakte die samengaat met een huiduitslag).

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en jongeren tot 18 jaar 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 vindt u op de doos en het etiket 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 oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit middel 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. Dit middel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop dit middel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna dit middel 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 melkachtig zijn, kleurloos tot geel, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet dit middel 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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 of 50 mg etanercept.
- De andere stoffen in dit middel zijn trinatriumcitraat 2-water, natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, glycine, sucrose, natriumchloride, water voor injectie

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

Fubelv is beschikbaar als een voorgevulde spuit die een heldere tot melkachtige, kleurloze tot gele oplossing voor injectie bevat.

Fubelv 25 mg is beschikbaar in verpakkingsgroottes van 4 of 12 voorgevulde spuiten, in een multipack die bestaat uit 2 verpakkingen van 4 voorgevulde spuiten en in een multipack die bestaat uit 2 verpakkingen van 12 voorgevulde spuiten.

Fubelv 50 mg is beschikbaar in verpakkingen die 4 of 12 voorgevulde spuiten bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

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

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

7. Instructies voor gebruik

Deze rubriek is verdeeld in de volgende subrubrieken:

Inleiding

- Stap 1: Voorbereiding voor een injectie
- Stap 2: Een injectieplaats kiezen
- Stap 3: Het injecteren van de Fubelv-oplossing
- Stap 4: Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden

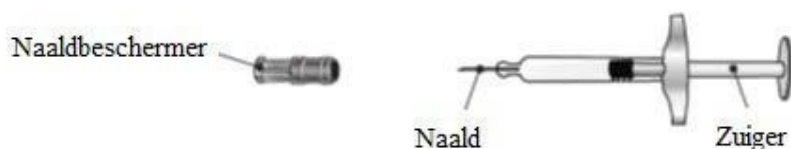
In de onderstaande instructies wordt uitgelegd hoe Fubelv voor injectie moet worden klaargemaakt en hoe het moet worden geïnjecteerd. Lees de instructies voor gebruik voordat u Fubelv gebruikt en bij elke herhaling van uw recept. Er kan nieuwe informatie zijn.

- Probeer niet de injectie aan uzelf te geven tenzij uw arts of verpleegkundig u heeft laten zien hoe u de injectie moet geven.

De oplossing mag niet worden gemengd met een ander geneesmiddel voor gebruik.

Niet bijgevoegd in de verpakking:

- Alcoholdoekje
- Gaasje en pleister
- Naaldencontainer

Onderdelen van het apparaat

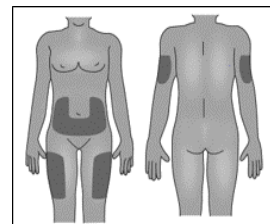
Stap 1: Voorbereiding voor een injectie

Gebruik een schoon, goed verlicht, vlak werkoppervlak.

1. Haal de doos met de voorgevulde spuiten uit de koelkast en zet deze op het vlakke werkoppervlak. Haal er één voorgevulde spuit uit en plaats deze op het werkoppervlak. De voorgevulde spuit met Fubelv niet schudden. Zet de doos met overgebleven voorgevulde spuiten terug in de koelkast.
Zie rubriek 5 voor instructies voor het bewaren van Fubelv. Als u vragen heeft over het bewaren, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor verdere instructies.
2. Inspecteer de oplossing in de spuit.
 - Bekijk het middel door de spuit.
 - Het middel moet helder of melkachtig (opalescent), kleurloos tot geel 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 middel op kamertemperatuur komen:
Haal één voorgevulde spuit uit de verpakking die in de koelkast staat en laat deze voor 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u deze injecteert.
Dit is belangrijk omdat dit ervoor zorgt dat het middel makkelijker en comfortabelere geïnjecteerd kan worden.
 - Verwijder de naaldbeschermer niet totdat u klaar bent om het middel te injecteren.
 - Gebruik geen andere warmtebronnen, zoals bijvoorbeeld een magnetron of heet water, om de oplossing te op te warmen voor injectie.
4. Leg de overige benodigdheden die u nodig heeft voor uw injectie klaar. Dit zijn onder andere een alcoholdoekje en een wattenbolletje of een gaasje.
5. Was uw handen met zeep en warm water.

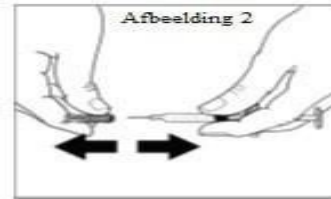
Stap 2: Een injectieplaats kiezen

1. De drie aanbevolen injectieplaatsen zijn: (1) aan de voorzijde van het midden van de dijen; (2) de buik, uitgezonderd het gebied binnen 5 centimeter rond de navel; en (3) de achterzijde van de bovenarmen (zie afbeelding 1). Als u uzelf injecteert, moet u dit niet in de achterzijde van uw bovenarmen doen.
2. Gebruik voor elke nieuwe injectie een andere plaats. Iedere nieuwe injectie dient op een afstand van ten minste 3 cm van een vorige injectieplaats te worden gegeven. Niet injecteren in gebieden waar de huid gevoelig, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont. Vermijd gebieden met littekens of striae. (Het kan helpen om telkens de plaats van de vorige injecties te noteren.)
3. Als u of het kind psoriasis heeft, moet u proberen niet direct te injecteren in een verheven, verdikte, rode of schilferige huid ('psoriatische huidlaesies').



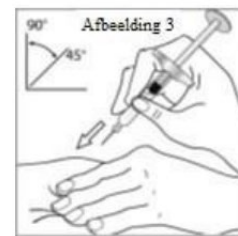
Stap 3: Het injecteren van de oplossing

1. Veeg in een ronddraaiende beweging de injectieplaats met een alcoholdoekje schoon. Raak dit gebied **NIET** meer aan voor het geven van de injectie.
2. Pak de voorgevulde spuit van het vlakke werkoppervlak. Verwijder het naalddopje door het stevig, in het verlengde van de spuit af te trekken (zie afbeelding 2). **Draai of buig het naalddopje niet bij het verwijderen aangezien dit mogelijk de naald kan beschadigen**



Als u het naalddopje eraf haalt, kan er een vloeistofdruppeltje aan het einde van de naald zitten; dit is normaal. Raak de naald niet aan en houd de naald niet tegen enig oppervlak aan. Raak de zuiger niet aan en stoot er niet tegen. Dit kan ervoor zorgen dat de vloeistof eruit lekt

3. Als het schoongemaakte gebied van de huid is opgedroogd, knijp de huid dan met één hand samen en houd de huid stevig vast. Houd de spuit met de andere hand als een potlood vast
4. Duw de naald met een snelle, korte beweging in een hoek tussen 45° en 90° door de huid (zie afbeelding 3). Met wat ervaring vindt u de hoek die voor u of het kind het meest comfortabel is. Wees voorzichtig: duw de naald niet te langzaam of met te veel kracht in de huid
5. Als de naald volledig in de huid is gebracht, laat dan de huid los die u vasthoudt. Houd met uw vrije hand de basis van de spuit vast ter ondersteuning. Duw vervolgens op de zuiger om alle oplossing langzaam en met stabiele snelheid te injecteren (zie afbeelding 4).
6. Als de spuit leeg is, kan de naald uit de huid worden teruggetrokken. Doe dit voorzichtig onder dezelfde hoek als bij het aanprikken van de huid. Er kan zich wat bloed vormen. Druk gedurende 10 seconden een wattenbolletje op de injectieplaats. Wrijf niet op de plaats van de injectie. Indien nodig kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken



Stap 4: Afvalverwerkingsinstructies van de benodigdheden

De voorgevulde spuit is alleen voor éénmalig gebruik. De spuit en naald mogen **NOOIT** opnieuw worden gebruikt. Doe **NOOIT** de dop weer op de naald. Voer de naalden en de spuit af volgens instructies van de arts, verpleegkundige of apotheker (afbeelding 5).



Als u nog vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Fubelv bekend is.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fubelv 50 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen etanercept

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

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 ‘Patiëntenkaart’ geven, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet kennen voor en tijdens behandeling met Fubelv.
- 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 Fubelv 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

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

Fubelv bevat het actieve bestanddeel etanercept.

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

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

- matige of ernstige **reumatoïde artritis** (langdurige auto-immuunziekte die vooral de gewrichten aantast);
- **arthritis psoriatica** (een soort gewrichtsontsteking die elk gewricht in het lichaam kan aantasten);
- ernstige **axiale spondyloarthritis** (een soort gewrichtsontsteking die de wervelkolom en/of de SI-gewrichten (sacro-iliacale gewrichten; gewrichten tussen de onderrug en benen) aantast) waaronder **spondylitis ankylopoetica** (een soort gewrichtsontsteking die de wervelkolom aantast);
- matige tot ernstige **psoriasis** (verhoogde, rode, schilferige vlekken op de huid).

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

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

Bij patiënten met **arthritis psoriatica** met aandoeningen aan meerdere gewrichten kan dit middel uw vermogen om de activiteiten van het dagelijks leven uit te voeren verbeteren.

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

Fubelv wordt ook voorgeschreven voor de behandeling van de volgende aandoeningen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

- 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 die 62,5 kg of meer wegen
 - Arthritis psoriatica bij patiënten vanaf 12 jaar en die 62,5 kg of meer wegen
- Voor enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 12 jaar en die 62,5 kg of meer wegen indien andere veel gebruikte behandelingen niet voldoende werkten of niet geschikt zijn.
- Ernstige psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar en die 62,5 kg of meer wegen die onvoldoende respons hadden op fototherapieën en andere systemische therapieën (of deze niet kunnen ondergaan).

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 dit geneesmiddel. 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 Fubelv 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 twijfelt, raadpleeg dan uw arts.
- U of het kind heeft **enige vorm van infectie**. Als u twijfelt, raadpleeg dan 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 en hijgende ademhaling, duizeligheid of uitslag, mag u dit middel 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 het kind op het punt staat een grote operatie te ondergaan, wil uw arts de behandeling met dit middel 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 verschijnselen ontwikkelt van een infectie, zoals koorts, rillingen of hoest, informeer 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 dit middel.
- **Tuberculose:** Aangezien gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die met dit middel werden behandeld, zal uw arts willen onderzoeken of klachten en verschijnselen van tuberculose aanwezig zijn vóór het starten met dit middel. 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 'Patiëntenkaart' 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 enig 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 dit middel begint. Behandeling met dit middel 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 dit middel.
- **Hepatitis C:** Informeer uw arts als u of het kind hepatitis C heeft. Uw arts wil misschien de behandeling met dit middel controleren als de infectie verergert.
- **Bloedaandoeningen:** Zoek onmiddellijk medisch advies als u of het kind klachten of verschijnselen heeft zoals aanhoudende koorts, keelpijn, blauwe plekken, bloedingen of bleekheid. Zulke verschijnselen kunnen wijzen op de aanwezigheid van mogelijk levensbedreigende bloedaandoeningen die vereisen dat u stopt met het gebruik van dit middel.
- **Zenuwstelsel- en oogaandoeningen:** Vertel het uw arts als u of het kind multipale sclerose of neuritis optica (ontsteking van de zenuwen van de ogen) of myelitis transversa (ontsteking van het ruggenmerg) heeft. Uw arts zal bepalen of dit middel een geschikte behandeling is.
- **Congestief hartfalen:** Vertel het uw arts als u of het kind een verleden van congestief hartfalen heeft, omdat dit middel 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 dit middel 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 dit middel 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 dit middel kregen ontwikkelden vormen van huidkanker. Vertel het uw arts als bij u of bij het kind dat u verzorgt 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 dit middel. Uw arts zal bepalen of preventieve behandeling tegen waterpokken nodig is.
- **Alcoholmisbruik:** dit middel mag niet gebruikt worden voor de behandeling van hepatitis gerelateerd aan alcoholmisbruik. Vertel het uw arts of u, of het kind dat u verzorgt, een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik heeft.
- **Wegener-granulomatose:** dit middel 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 dit middel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- **Vaccinaties:** Indien mogelijk moeten kinderen alle vaccinaties hebben gekregen voordat ze dit middel gebruiken. Sommige vaccins, zoals poliovaccin dat via de mond wordt ingenomen, mogen niet gegeven worden als dit middel wordt gebruikt. Neem contact op met uw arts voordat u of het kind vaccins ontvangt.

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder dan 62,5 kg wegen.

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met polyarthritis of uitgebreide oligoarthritis, of bij kinderen jonger dan 12 jaar met enthesitis-gerelateerde arthritis of arthritis psoriatica, of bij kinderen jonger dan 6 jaar met psoriasis.

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of het kind dat u verzorgt naast Fubelv nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat u verzorgt dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of het kind dat u verzorgt binnenkort andere geneesmiddelen (waaronder sulfasalazine) gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

dit middel mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als dit echt noodzakelijk is. Raadpleeg uw arts als u zwanger raakt, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden.

Als u tijdens de zwangerschap dit middel 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 (zogeheten TNF-antagonisten) hadden gekregen. Er werden geen specifieke typen geboortefwijkingen gemeld. Uit een ander onderzoek bleek dat er geen verhoogd risico op geboortefwijkingen was wanneer de moeder tijdens de zwangerschap etanercept had gekregen. Uw arts zal u helpen beslissen of de voordelen van de behandeling opwegen tegen het mogelijke risico voor uw baby.

Neem contact op met uw arts als u tijdens de behandeling met Fubelv borstvoeding wilt geven. Het is belangrijk dat u de artsen van uw baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt over het gebruik van Fubelv tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding voordat uw baby een vaccin toegediend krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat het gebruik van Fubelv de rijvaardigheid of het gebruik van machines beïnvloedt.

Fubelv bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 denkt dat het effect van dit middel te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Dosering voor volwassen patiënten

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en axiale spondyloartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosering is 25 mg, tweemaal per week gegeven of 50 mg eenmaal per week als onderhuidse injectie. Uw arts kan echter besluiten een andere frequentie voor het injecteren van dit middel in te stellen.

Plaque psoriasis

De aanbevolen 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 beslissen hoe lang u dit middel moet gebruiken en of herhalingsbehandeling noodzakelijk is op basis van uw respons. Als dit middel na 12 weken geen effect heeft op uw toestand kan uw arts u adviseren te stoppen met het nemen van dit geneesmiddel.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De geschikte dosis en frequentie van de dosering 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.

Dit middel mag niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder dan 62,5 kg wegen.

Er zijn andere etanercept middelen in een geschikte farmaceutische vorm voor kinderen zijn beschikbaar.

Voor polyartritis of uitgebreide oligoartritis bij patiënten vanaf 2 jaar, of enthesitis-gerelateerde artritis of arthritis psoriatica bij kinderen vanaf 12 jaar is de gebruikelijke dosis 0,4 mg etanercept per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 25 mg) tweemaal per week gegeven, of 0,8 mg etanercept per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) eenmaal per week gegeven.

Voor psoriasis bij patiënten vanaf 6 jaar is de gebruikelijke dosis 0,8 mg etanercept per kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 50 mg) en moet eenmaal per week toegediend worden. Wanneer dit middel 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.

Toedieningsweg en manier van toedienen

Dit middel wordt toegediend door middel van een onderhuidse injectie (subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe dit middel klaargemaakt en geïnjecteerd moet worden zijn te vinden in rubriek 7 ‘Instructies voor gebruik’.

Meng de oplossing niet met andere geneesmiddelen.

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

Heeft u of het kind dat u verzorgt te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer dit middel heeft gebruikt dan u 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 gebruiken?

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 moet u doorgaan met het geneesmiddel te injecteren op de gebruikelijke dagen. 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 zo een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw verschijnselen 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 dit middel dan niet 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. Echter, de bovenstaande verschijnselen kunnen op een allergische reactie op dit middel wijzen. U moet dan 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 infectie**, zoals hoge koorts die samen kan gaan met hoesten, ademnood, 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, ademnood gedurende de nacht of hoesten, blauwige kleur van de nagels of rond de lippen.
- Verschijnselen van **kanker**: Kanker kan elk deel van het lichaam aantasten, 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 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, jeuk.

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

De bekende bijwerkingen van dit middel omvatten de volgende, gegroepeerd naar afnemende frequentie:

- **Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):
Infecties (ook verkoudheid, ontsteking van de bijholten (sinusitis), bronchitis, infecties van de urinewegen en huidinfecties); reacties op de plaats van injectie (ook bloeding, blauwe plekken, roodheid, jeuk, pijn en zwelling) (deze komen niet zo vaak meer voor na de eerste maand van behandeling; sommige patiënten kregen een reactie op een injectieplaats die kort geleden was gebruikt); en hoofdpijn.
- **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):
Allergische reacties, koorts, huiduitslag, jeuk, antilichamen die tegen normaal weefsel zijn gericht (auto-antilichaamvorming).
- **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):
Ernstige infecties (ook longontsteking, diepe huidinfecties, gewrichtsinfecties, bloedvergiftiging en infecties op verschillende plaatsen); verergering van congestief hartfalen; laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, laag aantal neutrofielen (een type witte bloedcellen); laag aantal bloedplaatjes; huidkanker (behalve melanomen); plaatselijke zwelling van de huid (angio-oedeem); netelroos (rode of bleke hoger gelegen stukjes huid die vaak jeuken); oogontsteking; psoriasis (nieuw of erger wordend); 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); buikkrampen, buikpijn, diarree, gewichtsverlies of bloed in de ontlasting (tekenen van darmproblemen).

- **Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):
Ernstige allergische reacties (ook ernstige plaatselijke zwelling van de huid en piepende en hijgende ademhaling); lymfomen (een vorm van bloedkanker); leukemie (kanker in het bloed en beenmerg); melanomen (een vorm van huidkanker); combinatie van een laag aantal bloedplaatjes, rode bloedcellen en witte bloedcellen; aandoeningen van het zenuwstelsel (met ernstige spierzwakte en klachten en verschijnselen die vergelijkbaar zijn met die van multiple sclerose of ontsteking van de oogzenuwen of van het ruggenmerg); tuberculose; nieuw ontstaan van congestief hartfalen, stuipen; lupus of lupusachtig syndroom (verschijnselen zijn onder andere aanhoudende uitslag, koorts, gewrichtspijn, en moeheid); huiduitslag die kan leiden tot ernstige blaasvorming en vervelling van de huid; lichenoïde reacties (jeukende paarsrode huiduitslag en/of draadvormige grijswitte strepen op slijmvliezen); ontsteking van de lever veroorzaakt door het afweersysteem van het lichaam zelf (auto-immuunhepatitis, bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie soms); ontstekingsziekte die de longen, huid en lymfeklieren kan aantasten (sarcoïdose); ontsteking van of littekenvorming in de longen (bij patiënten die ook worden behandeld met methotrexaat is de frequentie van ontsteking van of littekenvorming in de longen soms); schade aan de kleine filters in uw nieren die leidt tot een slechte nierfunctie (glomerulonefritis).
- **Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):
falen van het beenmerg om onmisbare bloedcellen te maken.
- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
Merkelcelcarcinoom (een vorm van huidkanker); Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade; 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 zwakte die samengaat met een huiduitslag).

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen en hun frequenties die werden gezien bij kinderen en jongeren tot 18 jaar 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 vindt u op de doos en het etiket 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 oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Dit middel 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. Dit middel dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Het wordt aanbevolen dat u de datum noteert waarop dit middel uit de koelkast gehaald wordt en de datum waarna dit middel afgevoerd zou moeten worden (niet meer dan vier weken na verwijdering uit de koelkast).

Inspecteer de oplossing in de pen. De oplossing moet helder of melkachtig, kleurloos tot geel of lichtbruin zijn, en kan kleine witte of bijna doorzichtige eiwitdeeltjes bevatten. Zo ziet dit middel 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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze 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 trinitriumcitraat 2-water, natriumdiwaterstoffsosfaat dihydraat, glycine, sucrose, natriumchloride, water voor injectie

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

Fubelv is beschikbaar als een voorgevulde pen die een heldere tot melkachtige, kleurloze tot gele oplossing voor injectie bevat.

Fubelv is beschikbaar in verpakkingen die 4 of 12 voorgevulde pennen bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

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

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

7. Instructies voor gebruik

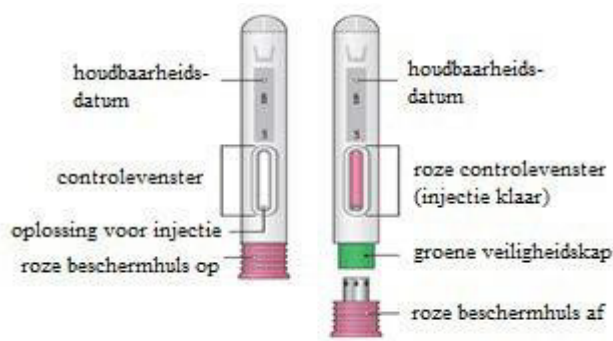
Lees de Instructies voor gebruik voordat Fubelv gebruikt en bij elke herhaling van uw recept. Er kan nieuwe informatie zijn.

- Probeer niet de injectie aan uzelf te geven tenzij uw arts of verpleegkundig u heeft laten zien hoe u de injectie moet geven.

Niet bijgevoegd in de verpakking:

- Alcoholdoekje
- Gaasje en pleister
- Naaldencontainer

Onderdelen van het apparaat



A. Voorbereiding voor-injectie

Kies een schoon, goed verlicht, glad werkoppervlak. Verzamel de onderdelen die u nodig heeft voor de injectie en plaats deze op de uitgekozen plaats.

1. Neem de doos met Fubelv-pennen uit de koelkast en plaats deze op een plat werkoppervlak. Neem een voorgevulde pen en plaats deze op uw werkoppervlak. Schud de pen niet. Zet de doos met overgebleven voorgevulde pennen terug in de koelkast. Plaats de beschermkap nooit terug op de naald.

Zie rubriek 5 voor instructies voor het bewaren van Fubelv. Als u vragen heeft over het bewaren, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voor verdere instructies.

- Gebruik de voorgevulde pen niet als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Gebruik de voorgevulde pen niet als het op een hard oppervlak is gevallen (onderdelen in de voorgevulde pen kunnen gebroken zijn).
- Gebruik de voorgevulde pen niet als de naaldbeschermer ontbreekt of niet stevig vast zit.

2. Inspecteer de oplossing:

- Bekijk het middel door het controlevenster
- Het middel moet helder of melkachtig (opalescent), kleurloos tot geel 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 middel op kamertemperatuur komen:

Haal één voorgevulde pen uit de verpakking die in de koelkast staat en laat deze voor 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u deze injecteert.

Dit is belangrijk omdat dit ervoor zorgt dat het middel makkelijker en comfortabelere geïnjecteerd kan worden.

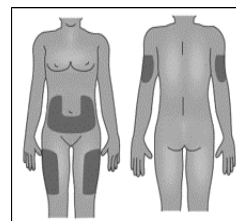
- Verwijder de naaldbeschermer niet totdat u klaar bent om het middel te injecteren.
- Gebruik geen andere warmtebronnen, zoals bijvoorbeeld een magnetron of heet water, om de oplossing te op te warmen voor injectie.

4. Kies een injectieplaats:

De voorgevulde pen is voor een subcutane injectie.

Het moet geïnjecteerd worden in de dij, buik of achterkant van de bovenarm (zie de afbeelding rechts).

Wissel de injectieplaats voor iedere injectie.



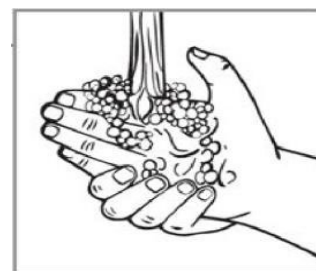
Als u in de buik injecteert, kies dan een plek die minstens 5 cm van de navel af zit.

- 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 de verheven, dikke, rode of schilferige huidplekken, of plekken die al beschadigd zijn.

B. Het injecteren:

Stap 1

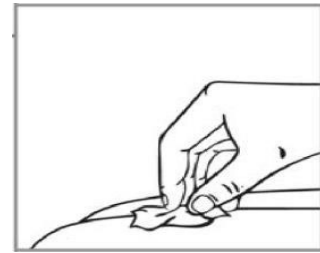
Was uw handen met zeep en water.



Stap 2:

Maak met het alcoholdoekje de injectieplaats schoon. Zie “4. Kies een injectieplaats” voor begeleiding in het kiezen van een injectieplaats.

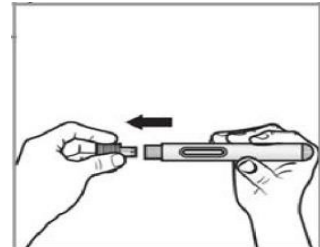
- Raak dit gebied niet meer aan voordat u de injectie geeft.



Stap 3:

Trek het naalddopje recht van de pen en gooi het weg in de vuilnisbak of de naaldencontainer.

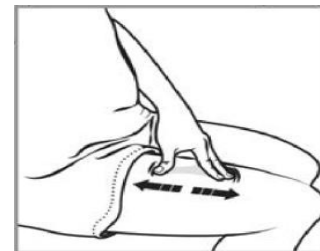
- De naaldbeschermer niet draaien of buigen bij het verwijderen, aangezien dit de naald kan beschadigen.
- Plaats nooit de naaldbeschermer terug op de naald.



Stap 4:

Trek de huid rondom de schoongemaakte injectieplaats lichtelijk strak. Houd de pen onder een rechte hoek (90°) op de injectieplaats.

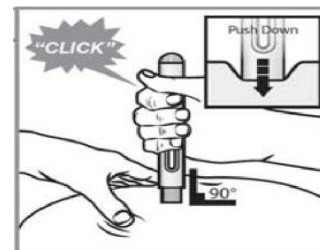
- Knijp de huid niet samen.
- Het straktrekken van de huid zorgt voor een stevig oppervlak.



Stap 5:

Druk de voorgevulde pen stevig op de plaats van injectie om de injectie te starten.

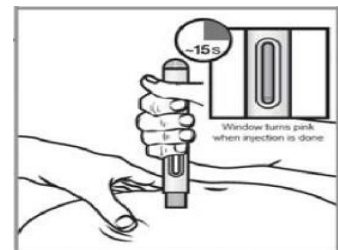
Het apparaat zal een klik geven wanneer de injectie start. Houd de voorgevulde pen stevig op de plaats van injectie gedrukt. Het apparaat zal een tweede keer klikken.



Stap 6:

Tel na de tweede klik rustig tot 15 om zeker te zijn dat de injectie klaar is.

- Verlicht de druk niet op de plaats van injectie totdat de injectie klaar is.
- Beweeg de voorgevulde pen niet tijdens de injectie.

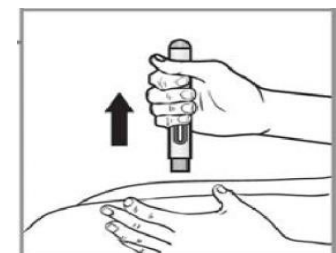


Stap 7:

Haal de lege pen van de huid af.

Een naaldbeschermer zal de naald compleet bedekken.

Controleer de roze zuigerstang in het controlevenster om te bevestigen dat de volledige dosis geïnjecteerd is.

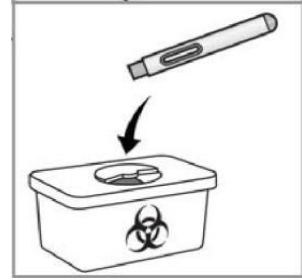


Weggoaien

Gooi de lege pen weg in een goedgekeurd naaldencontainer. Check bij uw zorgverlener hoe u op een verantwoorde manier een volle naaldencontainer af kan voeren.

Naaldencontainers kunnen bij uw lokale apotheek gekocht worden.

- Gooi naaldencontainers niet weg met het normale huishoudvuil.
- Niet recyclen.
- Bewaar de naaldencontainer altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.



C. Verzorging van de injectieplaats

Als er wat bloed is op de plaats van injectie, moet u met het watje of gaasje de plek van injectie aandrukken.

- Wrijf niet over de plaats van injectie.

Indien nodig kunt u de plaats van injectie met een pleister afdekken.

Als u nog vragen heeft, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker die met Fubelv bekend is.