

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemiddelet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept.

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg etanercept.

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg etanercept.

Etanercept er et humant tumornekrosefaktor-reseptor p75 Fc fusjonsprotein som produseres ved rekombinant DNA-teknologi i en fremstillingsmodell med mammalske ovarieceller fra kinesiske hamstre.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar til opaliserende, fargeløs til gul og formuleres ved pH $6,3 \pm 0,2$. Oppløsningens osmolalitet er 310 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revmatoid artritt

Fubelv i kombinasjon med metotreksat er indisert for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler, inkludert metotreksat (hvis ikke kontraindisert), har vært inadekvat.

Fubelv kan gis som monoterapi ved metotreksat-intoleranse eller når fortsatt behandling med metotreksat er uhensiktsmessig.

Fubelv er også indisert for behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.

Fubelv gitt alene eller i kombinasjon med metotreksat har vist seg å redusere progresjonshastighet av

leddskade målt ved røntgen og å bedre fysisk funksjon.

Juvenil idiopatisk artritt

Behandling av polyartritt (revmatoid faktor positiv eller negativ) og utvidet oligoartritt hos barn og ungdom fra 2 års alder som har hatt en utilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor metotreksat.

Behandling av psoriasisartritt hos ungdom fra 12 års alder som har hatt en utilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor metotreksat.

Behandling av entesittrelatert artritt hos ungdom fra 12 års alder som har hatt en utilstrekkelig respons på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling.

Psoriasisartritt

Behandling av aktiv og progressiv psoriasisartritt hos voksne når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddelbehandling ikke har vært tilstrekkelig. Etanercept har vist seg å bedre fysisk funksjon hos pasienter med psoriasisartritt, og å redusere progresjonshastigheten av perifer leddskade målt ved røntgen hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen.

Aksial spondyloartritt

Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Behandling av voksne med alvorlig, aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), som ikke har hatt tilstrekkelig respons på konvensjonell behandling.

Ikke-radiografisk aksial spondyloartritt

Behandling av voksne med alvorlig ikke-radiografisk aksial spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnetisk resonans (MR)-funn, som har hatt en utilstrekkelig respons på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Plakkpsoriasis

Behandling av voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke har respondert på eller er intolerante overfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller psoralen og ultrafiolett-A-lys (PUVA), eller hvor slik behandling er kontraindisert (se pkt. 5.1).

Pediatrik plakkpsoriasis

Behandling av kronisk alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 års alder, som er utilstrekkelig kontrollert av, eller er intolerante overfor andre systemiske behandlinger eller lysterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Fubelv bør initieres og overvåkes av spesialister med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, plakkpsoriasis eller pediatrik plakkpsoriasis. Pasienter som behandles med Fubelv bør få Pasientkortet for Fubelv.

Fubelv er tilgjengelig i styrkene 25 mg og 50 mg.

Dosering

Revmatoid artritt

Anbefalt dose er 25 mg etanercept administrert to ganger per uke. Alternativt er det vist at 50 mg administrert én gang per uke er sikkert og effektivt (se pkt. 5.1).

Psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt
Anbefalt dose er 25 mg administrert to ganger per uke eller 50 mg administrert én gang per uke.

For alle ovennevnte indikasjoner antyder tilgjengelige data at klinisk respons vanligvis oppnås i løpet av 12 ukers behandling. Hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tidsperioden bør det revurderes nøye om behandlingen skal fortsette.

Plakkpsoriasis

Anbefalt dose av etanercept er 25 mg administrert to ganger per uke eller 50 mg administrert én gang per uke. Alternativt kan 50 mg gis to ganger per uke i opptil 12 uker, om nødvendig, etterfulgt av en dose på 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke. Behandling med Fubelv bør fortsette til remisjon oppnås, i opptil 24 uker. Kontinuerlig behandling utover 24 uker kan være nødvendig hos enkelte voksne pasienter (se pkt. 5.1). Behandlingen bør seponeres hos pasienter som ikke responderer etter 12 uker. Dersom gjentatt behandling med Fubelv er indisert, bør ovennevnte retningslinjer med hensyn til behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Dosetilpasning er ikke nødvendig.

Eldre

Dosetilpasning er ikke nødvendig. Dosering og administrasjonsmåte er den samme som for voksne i alderen 18–64 år.

Pediatrisk populasjon

Fubelv er bare tilgjengelig som 25 mg ferdigfylt sprøyte, 50 mg ferdigfylt sprøyte og 50 mg ferdigfylt penn.

Det er derfor ikke mulig å administrere Fubelv til pediatriske pasienter som trenger mindre enn en full dose på 25 mg eller 50 mg. Pediatriske pasienter som trenger en annen dose enn en full dose på 25 mg eller 50 mg skal ikke få Fubelv. Ved behov for en alternativ dose skal det brukes andre legemidler med etanercept som er tilgjengelig i slike doser.

For pediatriske pasienter er dosering av etanercept basert på kroppsvekt. For pasienter som veier mindre enn 62,5 kg skal dosen kalkuleres nøyaktig basert på mg/kg ved bruk av formuleringer med pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning eller pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (se under for dosering ved spesifikke indikasjoner). Pasienter som veier 62,5 kg eller mer kan få faste doser med ferdigfylt sprøyte eller penn.

Sikkerhet og effekt av etanercept hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Juvenil idiopatisk artritt

Anbefalt dose er 0,4 mg/kg (opptil maksimalt 25 mg per dose), gitt to ganger per uke som en subkutan injeksjon med et 3–4 dagers intervall mellom dosene, eller 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per

dose) gitt én gang per uke. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 4 måneder.

Styrken 10 mg i hetteglass kan være bedre egnet for administrering til barn under 25 kg som har JIA.

Det er ikke utført formelle kliniske studier med barn i alderen 2 til 3 år. Begrensede sikkerhetsdata fra et pasientregister tyder imidlertid på at sikkerhetsprofilen hos barn i alderen 2 til 3 år er omtrent som hos voksne og barn i alderen 4 år og eldre, ved ukentlig subkutan administrering av 0,8 mg/kg (se pkt. 5.1).

Etanercept er vanligvis ikke egnet for bruk hos barn yngre enn 2 år ved indikasjonen juvenil idiopatisk artritt.

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 år og eldre)

Anbefalt dose er 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per dose) én gang per uke i inntil 24 uker. Behandlingen bør avsluttes hos pasienter som ikke viser respons etter 12 uker.

Hvis gjentatt behandling med Fubelv er indisert, bør ovennevnte veiledning for behandlingsvarighet følges. Dosen bør være 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per dose) én gang per uke.

Etanercept er vanligvis ikke egnet for bruk hos barn yngre enn 6 år ved indikasjonen plakkpsoriasis.

Administrasjonsmåte

Fubelv er til subkutan bruk (se pkt. 6.6).

Instruksjoner for administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, avsnitt 7 «Bruksanvisning». Detaljerte instruksjoner om utilsiktet avvik i dose eller doseringsintervall, inkludert glemt dose, finnes i avsnitt 3 i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Sepsis eller risiko for utvikling av sepsis.

Behandling med Fubelv skal ikke initieres hos pasienter med aktive infeksjoner, inkludert kroniske eller lokaliserte infeksjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemiddelet protokollføres(eller noteres) i pasientjournalen.

Infeksjoner

Pasienter skal utredes for infeksjoner før, under og etter behandling med Fubelv, tatt i betraktning at gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for etanercept er omtrent 70 timer (intervall 7–300 timer).

Det er rapportert om alvorlige infeksjoner, sepsis, tuberkulose og opportunistiske infeksjoner, inkludert invasive soppinfeksjoner, listeriose og legionellose, ved bruk av etanercept (se pkt. 4.8). Disse infeksjonene skyldtes bakterier, mykobakterier, sopp, virus og parasitter (inkludert protozoer). I enkelte tilfeller har bestemte sopp- og andre opportunistiske infeksjoner ikke blitt gjenkjent, dette har resultert i forsinket behandling og av og til død. Pasientens risiko for relevante opportunistiske infeksjoner (f.eks. eksponering for endemiske mykoser) bør vurderes ved infeksjonsevaluering av

pasienter.

Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling med Fubelv må overvåkes nøye. Dersom pasienten utvikler en alvorlig infeksjon, bør behandlingen med Fubelv avsluttes. Sikkerhet og effekt av etanercept hos pasienter med kroniske infeksjoner har ikke blitt undersøkt. Forsiktighet bør utvises når Fubelv vurderes til pasienter som tidligere har hatt gjentatte eller kroniske infeksjoner eller som har underliggende tilstander som kan disponere for infeksjoner, som for eksempel fremskreden eller dårlig kontrollert diabetes.

Tuberkulose

Det har vært rapportert om tilfeller av aktiv tuberkulose, inkludert miliærtuberkulose og tuberkulose med ekstra-pulmonal lokalisering hos pasienter behandlet med etanercept.

Før oppstart av behandling med Fubelv skal alle pasienter utredes for både aktiv og inaktiv («latent») tuberkulose. Denne utredningen skal inkludere en detaljert anamnese med tidligere tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller nåværende immunosuppressiv behandling. Adekvate screeningtester, for eksempel tuberkulin hudtest og røntgenbilde av brystet, bør utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan forekomme). Det er anbefalt at det noteres på Pasientkortet at disse testene er utført. Leger gjøres oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulin hudtest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunosupprimerte.

Hvis aktiv tuberkulose diagnostiseres, skal behandling med Fubelv ikke igangsettes. Hvis inaktiv («latent») tuberkulose diagnostiseres, må behandling for latent tuberkulose startes med antituberkulosebehandling før oppstart med Fubelv, og i overensstemmelse med lokale retningslinjer. I denne situasjonen skal nytte/risiko-forholdet av behandling med Fubelv vurderes nøye.

Alle pasienter skal oppfordres til å søke råd fra lege dersom det oppstår tegn/symptomer som antyder tuberkulose (for eksempel vedvarende hoste, svinn/vekttap, svak feber) under eller etter behandling med Fubelv.

Reaktivering av hepatitt B

Det har vært rapportert om reaktivering av hepatitt B hos pasienter som tidligere har blitt smittet av hepatitt B-virus (HBV) og som samtidig fikk TNF-antagonister, inkludert etanercept. Dette inkluderer rapporter om reaktivering av hepatitt B hos pasienter som var anti-HBc-positive, men HbsAg-negative. Pasienter skal testes for HBV-infeksjon før behandling med Fubelv initieres. For pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon, anbefales konsultasjon hos lege som har ekspertise i behandling av hepatitt B. Forsiktighet skal utvises når Fubelv gis til pasienter som tidligere har blitt smittet av HBV. Disse pasientene skal overvåkes med hensyn til tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under hele behandlingen og i flere uker etter avsluttet behandling. Det finnes ikke tilstrekkelig data fra behandling av pasienter som er smittet med HBV og som får antiviral behandling sammen med TNF-antagonistbehandling. Hos pasienter som utvikler HBV-infeksjon skal behandling med Fubelv stoppes og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling initieres.

Forverring av hepatitt C

Det har vært rapportert om forverring av hepatitt C hos pasienter som bruker etanercept. Fubelv bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hepatitt C.

Samtidig behandling med anakinra

Samtidig administrasjon av etanercept og anakinra har vært assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner og nøyтроpeni sammenlignet med bruk av etanercept alene. Denne kombinasjonen har ikke vist økt klinisk nytte. Av den grunn anbefales ikke bruk av Fubelv og anakinra i kombinasjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

Samtidig behandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og etanercept i kliniske studier medførte økt nyforekomst av alvorlige uønskede hendelser. Denne kombinasjonen har ikke vist økt klinisk nytte. Slik bruk er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner assosiert med administrasjon av etanercept har vært rapportert som vanlige. Allergiske reaksjoner har inkludert angioødem og urtikaria. Alvorlige reaksjoner har forekommet. Dersom alvorlig allergisk eller anafylaktisk reaksjon oppstår, bør Fubelv-behandlingen avbrytes umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes.

Immunsuppresjon

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at TNF-antagonister, inkludert etanercept, påvirker vertens forsvar mot infeksjoner og malignitet. I en studie med 49 voksne revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept, var det ingen bevis på depresjon av forsinket hypersensitivitet, depresjon av immunoglobulinnivåer eller endring i telling av effektorcellepopulasjoner.

To pasienter med juvenil idiopatisk artritt utviklet varicella-infeksjon samt tegn og symptomer på aseptisk meningitt, som gikk tilbake uten sekvele. Pasienter med en signifikant eksponering for varicella-virus bør avslutte Fubelv-behandlingen midlertidig, og vurderes for profylaktisk behandling med Varicella Zoster Immunglobulin.

Sikkerhet og effekt av etanercept hos immunsupprimerte pasienter har ikke blitt undersøkt.

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Solide og hematopoietiske maligniteter (med unntak av hudkreft)

Det er i perioden etter markedsføring mottatt rapporter om forskjellige maligniteter (inkludert bryst- og lungekarsinom og lymfom) (se pkt. 4.8).

I de kontrollerte delene av kliniske studier med TNF-antagonister ble det observert flere tilfeller av lymfom hos pasienter som fikk en TNF-antagonist, sammenlignet med kontrollpasienter. Forekomsten var riktignok sjelden, og oppfølgingsperioden for pasientene som fikk placebo var kortere enn for pasienter som fikk behandling med TNF-antagonister. Tilfeller av leukemi er rapportert etter markedsføring hos pasienter som får behandling med TNF-antagonister. Pasienter med revmatoid artritt med langvarig, svært aktiv, inflammatorisk sykdom, har økt underliggende risiko for lymfom og leukemi, hvilket kompliserer risikoestimeringen.

Mulig risiko for å utvikle lymfom, leukemi eller andre hematopoietiske eller solide maligniteter hos pasienter som behandles med en TNF-antagonist, kan ikke utelukkes basert på nåværende kunnskap. Det bør utvises forsiktighet når behandling med TNF-antagonister vurderes til pasienter som tidligere har hatt maligniteter eller når fortsatt behandling av pasienter som utvikler maligniteter vurderes.

Etter markedsføring er det rapportert om maligniteter, som enkelte ganger kan være dødelige, hos barn, ungdom og unge voksne (opptil 22 år) behandlet med TNF-antagonister (behandlingsinitiering ≤ 18 år), inkludert etanercept. Omtrent halvparten av disse tilfellene var lymfomer. De andre tilfellene representerte en rekke forskjellige maligniteter, inkludert sjeldne maligniteter som typisk forbindes med immunsuppresjon. En risiko for utvikling av maligniteter hos barn og ungdom behandlet med TNF-antagonister kan ikke utelukkes.

Hudkreft

Melanom og non-melanom hudkreft (NMSC) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkludert etanercept. Tilfeller av Merkelcellekarsinom er svært sjeldent rapportert etter

markedsføring hos pasienter behandlet med etanercept. Periodiske hudundersøkelser anbefales for alle pasienter, spesielt dem som har økt risiko for hudkreft.

De kombinerte resultatene fra kontrollerte kliniske studier viser at det ble observert flere tilfeller av NMSC hos pasienter som fikk etanercept sammenlignet med kontrollpasienter, særlig hos pasienter med psoriasis.

Vaksinasjoner

Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med Fubelv. Det foreligger ingen tilgjengelige data på sekundær overføring av infeksjoner med levende vaksiner hos pasienter som får etanercept. I en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert klinisk studie med voksne pasienter med psoriasisartritt, mottok 184 pasienter også en multivalent pneumokokkpolysakkaridvaksine i uke 4. I denne studien var de fleste psoriasisartrittpasientene som mottok etanercept, i stand til å aktivere effektiv B-celleimmunrespons mot pneumokokkpolysakkaridvaksinen, men aggregattitre var moderat lavere, og sammenlignet med pasienter som ikke fikk etanercept, oppnådde få pasienter dobbel økning i titre. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent.

Dannelse av autoantistoffer

Behandling med Fubelv kan føre til dannelse av autoimmune antistoffer (se pkt. 4.8).

Hematologiske reaksjoner

Sjeldne tilfeller av pancytopeni og svært sjeldne tilfeller av aplastisk anemi, noen med dødelig utfall, er rapportert hos pasienter behandlet med etanercept. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som behandles med Fubelv og som tidligere har hatt bloddyskrasi. Alle pasienter og foreldre/foresatte skal informeres om at hvis pasienten utvikler tegn og symptomer som kan tyde på bloddyskrasi eller infeksjoner (f.eks. vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning, blekhet) mens de behandles med Fubelv, skal de omgående ta kontakt med lege. Slike pasienter bør undersøkes øyeblikkelig, inkludert full blodtelling. Hvis bloddyskrasi bekreftes, bør Fubelv seponeres.

Nevrologiske forstyrrelser

Det har vært sjeldne rapporter om CNS demyeliniseringsforstyrrelser hos pasienter som behandles med etanercept (se pkt. 4.8). Det har i tillegg blitt rapportert sjeldne tilfeller av perifere demyeliniserende polyneuropatier (inkludert Guillain-Barré syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor neuropati). Selv om ingen kliniske studier er utført for å evaluere etanercept-behandling hos pasienter med multipel sklerose, har kliniske studier med andre TNF-antagonister hos pasienter med multipel sklerose vist økning i sykdomsaktivitet. En nøyte vurdering av risiko/nytte, inkludert en nevrologisk vurdering, er anbefalt når Fubelv forskrives til pasienter med eksisterende eller begynnende demyeliniseringssykdommer eller til pasienter med antatt økt risiko for utvikling av demyeliniseringssykdommer.

Kombinasjonsbehandling

I en kontrollert klinisk studie av to års varighet hos pasienter med revmatoid artritt, resulterte ikke kombinasjonsbehandling med etanercept og metotreksat i noen uventede sikkerhetsobservasjoner, og sikkerhetsprofilen for etanercept gitt i kombinasjon med metotreksat var tilsvarende som de profiler som er rapportert i studier med etanercept eller metotreksat alene. Langtidsstudier for å vurdere sikkerheten av denne kombinasjonen pågår. Langvarig sikkerhet av etanercept i kombinasjon med andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) er ikke fastslått.

Bruk av etanercept i kombinasjon med andre systemiske behandlinger eller lysbehandling for psoriasis har ikke blitt undersøkt.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) er ingen dosejusteringer nødvendige hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Klinisk erfaring med slike pasienter er begrenset.

Kongestiv hjertesvikt (stuvningssvikt)

Det bør utvises forsiktighet når Fubelv brukes hos pasienter som også har kongestiv hjertesvikt (CHF). Det foreligger rapporter etter markedsføring om forverring av CHF, med og uten identifiserbare utløsende faktorer hos pasienter som tar etanercept. Det har også vært sjeldne (< 0,1 %) rapporter om nye tilfeller av CHF, inkludert CHF hos pasienter uten kjent eksisterende kardiovaskulær sykdom. Noen av disse pasientene var yngre enn 50 år. To store kliniske studier som evaluerte bruken av etanercept i behandling av CHF ble avsluttet tidlig grunnet mangel på effekt. En av disse studiene indikerer en mulig tendens til forverring av CHF hos pasienter behandlet med etanercept, selv om det ikke kan trekkes konklusjoner på grunnlag av dataene.

Alkoholisk hepatitt

I en randomisert placebokontrollert fase II-studie med 48 hospitaliserte pasienter behandlet med etanercept eller placebo for moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt, var etanercept ikke effektiv, og mortalitetsraten hos pasienter som ble behandlet med etanercept var signifikant høyere etter 6 måneder. Som en følge av dette skal Fubelv ikke brukes hos pasienter for behandling av alkoholisk hepatitt. Leger bør utvise forsiktighet ved bruk av Fubelv hos pasienter som også har moderat til alvorlig alkoholisk hepatitt.

Wegeners granulomatose

Etanercept har ikke vist seg å være effektiv behandling for Wegeners granulomatose i en placebokontrollert studie med 89 voksne pasienter som fikk etanercept i tillegg til standardbehandling (inkludert cyklofosfamid eller metotreksat og glukokortikoider) med median varighet på 25 måneder. Nyforekomst av ikke-kutane maligniteter av ulike typer var signifikant høyere hos pasienter som ble behandlet med etanercept, sammenlignet med kontrollgruppen. Fubelv anbefales ikke til behandling av Wegeners granulomatose.

Hypoglykemi hos pasienter som får behandling for diabetes

Hypoglykemi har blitt rapportert etter initiering av etanercept hos pasienter som får behandling for diabetes, noe som nødvendiggjør en reduksjon i den antidiabetiske behandlingen hos enkelte av disse pasientene.

Spesielle populasjoner

Eldre

I fase 3-studiene med revmatoid artritt, psoriasisartritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) ble det ikke observert noen generelle forskjeller i uønskede hendelser, alvorlige uønskede hendelser og alvorlige infeksjoner hos pasienter på 65 år eller eldre som fikk etanercept, sammenlignet med yngre pasienter. Forsiktighet anbefales imidlertid ved behandling av eldre pasienter, og det bør rettes spesiell oppmerksomhet mot forekomsten av infeksjoner.

Pediatrik populasjon

Vaksinasjoner

Det anbefales at pediatrike pasienter om mulig immuniseres i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering før behandling med etanercept igangsettes (se avsnittet «Vaksinasjoner» ovenfor).

Fubelv inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjonsbehandling med anakinra

Det ble observert større forekomst av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter behandlet med etanercept og anakinra i kombinasjon sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun etanercept eller anakinra (historiske data).

I tillegg ble det i en dobbeltblind placebokontrollert studie av voksne pasienter som fikk metotreksat som grunnbehandling, observert større forekomst av alvorlige infeksjoner (7 %) og nøytropeni blant pasienter som ble behandlet med etanercept og anakinra sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun etanercept (se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjonen av etanercept og anakinra har ikke vist økt klinisk nytte og anbefales derfor ikke.

Kombinasjonsbehandling med abatacept

Samtidig bruk av abatacept og etanercept i kliniske studier medførte økt nyforekomst av alvorlige uønskede hendelser. Denne kombinasjonen har ikke vist økt klinisk nytte. Slik bruk er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Kombinasjonsbehandling med sulfasalazin

I en klinisk studie med voksne pasienter som fikk etanercept som tilleggsbehandling til et regime med stabil dosering av sulfasalazin, opplevde pasienter i kombinasjonsgruppen en statistisk signifikant nedgang i gjennomsnittlig antall hvite blodceller sammenlignet med pasienter i de gruppene som ble behandlet med kun etanercept eller sulfasalazin. Den kliniske signifikansen av dette er ikke kjent. Leger bør utvise forsiktighet når kombinasjonsbehandling med sulfasalazin vurderes.

Ikke-interaksjoner

I kliniske studier ble det ikke observert interaksjoner da etanercept ble gitt sammen med glukokortikoider, salisylater (med unntak av sulfasalazin), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), analgetika eller metotreksat. Se pkt. 4.4 for råd om vaksinasjoner.

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner ble observert i studier med metotreksat, digoksin eller warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør vurdere å bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under behandling med Fubelv og i tre uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ikke vist fosterskade eller skade på neonatal rotte grunnet etanercept i utviklings- toksisitetstudier med rotte og kanin. Effektene av etanercept på svangerskapsutfall er undersøkt i to observasjons- og kohortstudier. Det ble observert en høyere frekvens av alvorlige medfødte misdannelser i én observasjonsstudie. Studien sammenlignet alle graviditeter hvor mor ble eksponert for etanercept ($n < 370$) i første trimester med alle graviditeter uten eksponering for etanercept eller andre TNF-antagonister ($n = 164$) (justert odds ratio 2,4, 95 % KI: 1,0–5,5). Typene av alvorlige medfødte misdannelser var sammenfallende med de som ble hyppigst rapportert i den generelle populasjonen, og det ble ikke påvist noe bestemt mønster av misdannelser. Studien fant ikke noen høyere frekvens av spontanabort, dødfødsel eller mindre misdannelser. I en annen observasjons- og registerstudie som ble utført i flere land, der risikoen for uønskede svangerskapsutfall hos kvinner som var eksponert for etanercept i de første 90 dagene av graviditeten ($n = 425$) ble sammenlignet med de som ble eksponert for ikke-biologiske legemidler ($n = 3497$), ble det ikke sett noen økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser (odds ratio [OR] = 1,22, 95 % KI: 0,79–1,90; justert OR = 0,96, 95 % KI: 0,58–1,60 etter justering for land, morens sykdom, paritet, morens alder og røyking tidlig i svangerskapet). Denne

studien viste heller ingen økt risiko for mindre medfødte misdannelser, for tidlig fødsel, dødfødsel eller infeksjoner i det første leveåret til spedbarn født av mødre som ble eksponert for etanercept under graviditeten. Fubelv skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig.

Etanercept krysser placenta og har blitt påvist i serum hos spedbarn født av kvinner som har blitt behandlet med etanercept under graviditeten. Den kliniske betydningen av dette er ukjent, men spedbarn kan ha en høyere risiko for infeksjon. Det er generelt ikke anbefalt å administrere levende vaksiner til spedbarn hvor mor har fått Fubelv før det har gått 16 uker etter morens siste dose med Fubelv.

Amming

Etter subkutan administrasjon i diegivende rotter ble etanercept utskilt i melken og påvist i serum hos avkom. Begrenset informasjon fra publisert litteratur tyder på at etanercept er påvist i lave nivåer i morsmelk hos mennesker. Etanercept kan vurderes brukt under amming, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Den systemiske eksponeringen hos spedbarn som ammes forventes å være lav, fordi etanercept i stor grad brytes ned i mage-tarm-kanalen. Det finnes begrensede data på systemisk eksponering hos spedbarn som ammes. Administrering av levende vaksiner (f.eks. BCG) til spedbarn som ammes når moren får etanercept, kan derfor vurderes 16 uker etter at ammingen er avsluttet (eller på et tidligere tidspunkt hvis etanercept ikke kan påvises i serum hos spedbarnet).

Fertilitet

Prekliniske data om peri- og postnatal toksisitet av etanercept og effekter av etanercept på fertilitet og generell reproduksjonsevne er ikke tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fubelv har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet (slik som smerte, hevelse, kløe, rødhet og blødning ved innstikksstedet), infeksjoner (slik som infeksjoner i øvre luftveier, bronkitt, blæreinfeksjoner og hudinfeksjoner), hodepine, allergiske reaksjoner, utvikling av antistoff, kløe og feber.

Det er også rapportert alvorlige bivirkninger for etanercept. TNF-antagonister, slik som etanercept, påvirker immunsystemet, og bruken av slike legemidler kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Alvorlige infeksjoner rammer færre enn 1 av 100 pasienter som behandles med etanercept. Rapportene har omfattet fatale og livstruende infeksjoner og sepsis. Det er også rapportert forskjellige kreftformer i forbindelse med bruk av etanercept, og disse omfatter kreft i bryst, lunge, hud og lymfekjertler (lymfom).

Det er også rapportert alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner. Disse omfatter sjeldne rapporter om pancytopeni og svært sjeldne rapporter om aplastisk anemi. Sentrale og perifere demyeliniserende hendelser sees henholdsvis sjeldent og svært sjeldent ved bruk av etanercept. Det er også sjeldne rapporter om lupus, lupusrelaterte tilstander og vaskulitt.

Bivirkningstabell

Følgende liste over bivirkninger er basert på kliniske studier på voksne og spontanrapportering etter

markedsføring.

For hver organsystemklasse er bivirkninger inndelt etter frekvens (antall pasienter som forventes å oppleve reaksjoner), kategorisert etter: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (inkludert øvre luftveis-infeksjon, bronkitt, cystitt, hud-infeksjon)*		Alvorlige infeksjoner (inkludert pneumoni, cellulitt, bakteriell artritt, sepsis og parasitt-infeksjon)*	Tuberkulose, opportunistiske infeksjoner (inkludert invasive sopp-, protoz-, bakterielle, atypiske myko- bakterielle, virale infeksjoner og Legionella)*		Reaktivering av hepatitt B, listeria
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Non-melanom hudkreft* (se pkt. 4.4)	Malignt melanom (se pkt. 4.4), lymfom, leukemi		Merkelcelle-karsinom (se pkt. 4.4) Kaposi sarkom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombo- cytopeni, anemi, leukopeni, nøytropeni	Pancytopeni*	Aplastisk anemi*	Hemofago-cytisk histiocytose (makrofag aktiverings-syndrom)*
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner (se Hud- og under-hudssykdommer), dannelselse av auto-antistoffer*	Vaskulitt (deriblant antinøytrofil cytoplasma- antistoff-positiv vaskulitt)	Alvorlige allergiske/ anafylaktiske reaksjoner (inkludert angioødem, bronkospasmer), sarkoidose		Forverring av symptomer på dermato-myositt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine			CNS-demyeliniseringstilfeller som minner om multippel sklerose eller lokaliserte demyeliniseringstilstander, som f.eks. optikus- nevritt og transvers myelitt		

Organklassesytem	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
				(se pkt.4.4), perifere demyeliniser- ingstilfeller, inkludert Guillain- Barré- syndrom, kronisk inflammato-risk demyeliniser-ende polyneuropati, demyeliniserende polyneuropati og multifokal motor- neuropati (se pkt. 4.4), kramper		
Øyesykdommer			Uveitt, skleritt			
Hjertesykdommer			Forverring av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)	Nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt (se pkt. 4.4)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose)*		
Gastrointestinale sykdommer			Inflamma- torisk tarm- sykdom			
Sykdommer i lever og galleveier			Økte nivåer av lever- enzymer*	Autoimmun hepatitt*		

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Sjeldne ≥ 1/10 000 til < 1/1000	Svært sjeldne < 1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Hud- og underhudssykdommer		Kløe, utslett	Angioødem, psoriasis (inkludert nytt utbrudd eller forverring og pustuløs, primært i håndflater og fotsåler), urtikaria, psoriasis-lignende utslett	Stevens-Johnsons syndrom, kutan vaskulitt (inkludert hyper-sensitivitets-vaskulitt), erythema multiforme, lichenoid reaksjoner	Toksisk epidermal nekrolyse	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Kutan lupus erythematosus, subakutt kutan lupus erythematosus, lupuslignende syndrom		
Sykdommer i nyre og urinveier				Glomerulonefritt		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, hematom, erytem, kløe, smerte, hevelse)*	Pyreksi				

* se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer

Etthundre og tjue (129) nye maligniteter av ulike typer, ble observert hos 4114 pasienter med revmatoid artritt som ble behandlet med etanercept i opptil omtrent 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med etanercept i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktiv-kontrollerte studien. Observerte rater og nyforekomster i disse kliniske studiene var som forventet for den studerte populasjonen. Det ble rapportert om totalt to maligniteter i kliniske studier av omtrent to års varighet, som involverte 240 etanercept-behandlede pasienter med psoriasisartritt. I kliniske studier av mer enn to års varighet hos 351 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), ble det rapportert 6 maligniteter hos etanercept-behandlede pasienter. Det er blitt rapportert 30 maligniteter og 43 tilfeller av non-melanom hudkreft hos en gruppe på 2711 pasienter med plakkpsoriasis som ble behandlet med etanercept i åpne og dobbeltblinde studier i opptil 2,5 år

Av en gruppe på 7416 pasienter som ble behandlet med etanercept i kliniske studier på revmatoid artritt, psoriasisartritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og psoriasis, er det blitt rapportert 18 lymfomer.

Det har i perioden etter markedsføring også blitt rapportert om ulike maligniteter (inkludert bryst- og lungekarsinom og lymfom) (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Sammenlignet med placebo hadde pasienter med revmatiske lidelser som ble behandlet med etanercept en høyere nyforekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet (36 % vs. 9 %). Reaksjoner på injeksjonsstedet oppstod vanligvis i første måned. Gjennomsnittlig varighet var ca. 3 til 5 dager. Flesteparten av reaksjonene på injeksjonsstedet i behandlingsgruppen ble ikke behandlet, men hoveddelen av pasientene som ble behandlet, fikk lokale preparater som kortikosteroider eller perorale antihistaminer. I tillegg utviklet noen pasienter tilbakevendende reaksjoner på injeksjonsstedet karakterisert ved en hudreaksjon på det siste injeksjonsstedet i tillegg til en simultan reaksjon på tidligere injeksjonssteder. Disse reaksjonene var vanligvis forbigående og kom ikke tilbake i løpet av behandlingen.

I kontrollerte studier med pasienter med plakkpsoriasis, utviklet ca. 13,6 % av pasientene som ble behandlet med etanercept, reaksjoner på injeksjonsstedet i løpet av de 12 første ukene av behandlingen, sammenlignet med 3,4 % av de placebobehandlede pasientene.

Alvorlige infeksjoner

Placebokontrollerte studier viste ingen økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner (fatale, livstruende, som krevde hospitalisering eller antibiotika gitt intravenøst). Alvorlige infeksjoner oppsto hos 6,3 % av revmatoid artritt-pasientene som ble behandlet med etanercept i opp til 48 måneder.

Disse inkluderte abscesser (ulike steder), bakteriemi, bronkitt, bursitt, cellulitt, kolecystitt, diaré, divertikulitt, endokarditt (mistenkt), gastroenteritt, hepatitt B, herpes zoster, leggsår, munninfeksjon, osteomyelitt, otitt, peritonitt, pneumoni, pyelonefritt, sepsis, septisk artritt, sinusitt, hudinfeksjon, hudsår, urinveisinfeksjon, vaskulitt og sårinfeksjon. I den toårige aktiv-kontrollerte studien hvor pasientene ble behandlet med enten etanercept alene, metotreksat alene eller etanercept i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenlignbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen etanercept og metotreksat kan være assosiert med en økt forekomst av infeksjoner.

Det ble ikke funnet noen forskjeller i infeksjonshyppighet blant pasienter med plakkpsoriasis behandlet med etanercept og pasienter som fikk placebo i placebokontrollerte studier med opptil 24 ukers varighet. De alvorlige infeksjonene som etanercept-behandlede pasienter opplevde, inkluderte

cellulitt, gastroenteritt, pneumoni, kolecystitt, osteomyelitt, gastritt, appendisitt, streptokokkfasciitt, myositt, septisk sjokk, divertikulitt og abscess. I de åpne og dobbeltblindede psoriasisartrittstudiene rapporterte én pasient om en alvorlig infeksjon (pneumoni).

Alvorlige og dødelige infeksjoner har blitt rapportert ved bruk av etanercept. Rapporterte patogener inkluderer bakterier, mykobakterier (inkludert tuberkulose), virus og sopp. Noen infeksjoner oppsto innen få uker etter behandlingsstart med etanercept hos pasienter med underliggende sykdom (f.eks. diabetes, kongestiv hjertesvikt, aktive eller kroniske infeksjoner) i tillegg til revmatoid artritt (se pkt. 4.4). Behandling med Fubelv kan øke dødeligheten hos pasienter med etablert sepsis.

Opportunistiske infeksjoner har blitt rapportert i forbindelse med etanercept, inkludert invasive sopp-, parasitt- (inkl. protozo-), virale (inkludert herpes zoster), bakterielle (inkludert *Listeria* og *Legionella*) og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I et samlet datasett av kliniske studier, var den totale forekomsten av opportunistiske infeksjoner 0,09 % for de 15 402 personene som fikk etanercept.

Eksposeringstilpasset hyppighet var 0,06 hendelser per 100 pasientår. Erfaring etter markedsføring viser at omtrent halvparten av alle globale tilfeller av opportunistiske infeksjoner var invasive soppinfeksjoner. De invasive soppinfeksjonene som ble rapportert oftest, inkluderte *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* og *Histoplasma*. Invasive soppinfeksjoner sto for mer enn halvparten av alle dødsfall blant pasientene som utviklet opportunistiske infeksjoner. Flertallet av rapportene med fatalt utfall, var hos pasienter med *Pneumocystis* pneumoni, uspesifiserte systemiske soppinfeksjoner og aspergillose (se pkt. 4.4).

Autoantistoffer

Voksne pasienters serum ble testet for autoantistoffer ved flere tidspunkter. Av de pasientene med revmatoid artritt som ble evaluert for antinukleære antistoffer (ANA), var prosentandelen av pasienter som utviklet ny positiv ANA ($\geq 1:40$) høyere i gruppen behandlet med etanercept (11 %) enn i gruppen som fikk placebo (5 %). Prosentandelen av pasienter som utviklet nye positive anti-doppeltrådede DNA-antistoffer var også høyere ved radioimmunoassay (15 % av pasientene behandlet med etanercept sammenlignet med 4 % av pasientene som fikk placebo) og ved *Crithidia luciliae* assay (3 % av pasientene behandlet med etanercept sammenlignet med ingen av pasientene som fikk placebo). Andelen pasienter behandlet med etanercept som utviklet antikardiolipin-antistoffer økte tilsvarende sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Det er ukjent hvordan langtidsbehandling med etanercept påvirker utviklingen av autoimmune sykdommer.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av pasienter, inkludert de som er revmatoid faktor-positive, som har utviklet andre autoantistoffer i forbindelse med lupuslignende syndrom eller utslett som ved klinisk presentasjon og biopsi svarer til subakutt kutan lupus eller diskoid lupus.

Pancytopeni og aplastisk anemi

Det har etter markedsføring blitt rapportert om tilfeller av pancytopeni og aplastisk anemi som også har hatt dødelig utgang (se pkt. 4.4).

Interstitiell lungesykdom

I kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av interstitiell lungesykdom hos pasienter som fikk etanercept uten samtidig metotreksat, på 0,06 % (frekvens sjelden). I de kontrollerte kliniske studiene som tillot samtidig behandling med etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av interstitiell lungesykdom på 0,47 % (frekvens mindre vanlig). Det har kommet spontane rapporter etter markedsføring på interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt og pulmonal fibrose), noen av disse hadde fatale utfall.

Samtidig behandling med anakinra

Det ble i studier observert større hyppighet av alvorlige infeksjoner blant voksne pasienter som fikk samtidig behandling med etanercept og anakinra enn blant pasienter som fikk behandling med etanercept alene, og 2 % (3/139) av pasientene utviklet nøytropeni (absolutt nøytrofiltall <1000/mm³). En pasient som led av nøytropeni, utviklet cellulitis som forsvant etter sykehusinnleggelse (se pkt. 4.4 og 4.5).

Økte nivåer av leverenzymmer

I de dobbelblindede periodene av kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av bivirkninger i form av økte nivåer av leverenzymmer hos pasienter som fikk etanercept uten samtidig metotreksatbehandling, på 0,54 % (frekvens mindre vanlig). I de dobbelblindede periodene med kontrollerte kliniske studier som tillot samtidig behandling med etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av bivirkninger i form av økte nivåer av leverenzymmer på 4,18 % (frekvens vanlig).

Autoimmun hepatitt

I kontrollerte kliniske studier med etanercept på tvers av alle indikasjoner var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt hos pasienter som fikk etanercept uten samtidig metotreksat, på 0,02 % (frekvens sjelden). I de kontrollerte kliniske studiene som tillot samtidig behandling med etanercept og metotreksat, var frekvensen (insidensandelen) av autoimmun hepatitt på 0,24 % (frekvens mindre vanlig).

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger hos barn med juvenil idiopatisk artritt

Generelt var bivirkningene hos barn med juvenil idiopatisk artritt av samme frekvens og type som dem sett hos voksne pasienter. Forskjeller fra voksne og andre spesielle hensyn er diskutert i de påfølgende avsnitt.

Type infeksjoner sett i kliniske studier hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt fra 2 til 18 år var generelt milde til moderate og i samsvar med dem vanligvis sett hos polikliniske barnepopulasjoner. Alvorlige bivirkninger rapportert inkluderte varicella med tegn og symptomer på aseptisk meningitt som ble behandlet uten sekvele (se også pkt. 4.4), blindtarmbetennelse, gastroenteritt, depresjon/personlighetsforstyrrelser, hudsår, øsofagitt/gastritt, septisk sjokk grunnet gruppe A streptokokker, type I diabetes mellitus og infeksjon i bløtdeler og postoperative sår.

I en studie med barn med juvenil idiopatisk artritt i alderen 4 til 17 år, utviklet 43 av 69 (62 %) barn en infeksjon mens de fikk etanercept i løpet av 3 måneder av studien (del 1, åpen studie), og frekvens og alvorlighetsgrad av infeksjonene var sammenlignbar hos 58 pasienter som gjennomførte 12 måneders åpen forlenget behandling. Typer og andel av bivirkninger hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt tilsvarte dem sett i studier med etanercept hos voksne pasienter med revmatoid artritt, og flesteparten var milde. Flere av bivirkningene ble rapportert oftere hos de 69 pasienter med juvenil idiopatisk artritt som fikk etanercept i 3 måneder sammenlignet med de 349 voksne pasientene med revmatoid artritt. Dette inkluderte hodepine (19 % av pasientene, 1,7 hendelser per pasientår), kvalme (9 %, 1,0 hendelse per pasientår), magesmerter (19 %, 0,74 % hendelser per pasientår) og oppkast (13 %, 0,74 hendelser per pasientår).

Det var 4 rapporter om makrofag aktiveringssyndrom i kliniske studier på juvenil idiopatisk artritt.

Bivirkninger hos barn med plakkpsoriasis

I en 48-ukers studie med 211 barn i alderen 4 til 17 år med pediatrisk plakkpsoriasis tilsvarte de rapporterte bivirkningene de som var observert i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å

overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det ble ikke observert dosebegrensende toksisitet i løpet av kliniske studier med revmatoid artritt-pasienter. Det høyeste dosenivået som ble vurdert var en intravenøs startdose på 32 mg/m² etterfulgt av subkutane doser på 16 mg/m² gitt to ganger per uke. En pasient med revmatoid artritt selvadministrerte 62 mg etanercept subkutan to ganger per uke i tre uker ved et uhell, uten å oppleve bivirkninger. Det foreligger ingen kjent antidot mot etanercept.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiva, tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α)-hemmere, ATC- kode: L04AB01

Fubelv er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Tumornekrosefaktor (TNF) er et dominant cytokin i den inflammatoriske prosessen av revmatoid artritt. Forhøyede nivåer av TNF er også funnet i leddvæsken og i psoriasisplakk hos pasienter med psoriasisartritt og i serum og synovialt vev hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt). Ved plakksoriasis fører infiltrasjon av inflammatoriske celler, inkludert T-celler, til økte TNF-nivåer i psoriasisesjoner sammenlignet med nivåene i ikke-affisert hud. Etanercept er en kompetitiv hemmer av TNF sin binding til TNF-reseptorene på celleoverflaten, og hemmer dermed den biologiske aktiviteten av TNF. TNF og lymfotoksin (LT) er pro-inflammatoriske cytokiner som bindes til to forskjellige celleoverflatereseptorer: tumornekrosefaktorreseptorene (TNFR-er) 55 kilodalton (p55) og 75 kilodalton (p75). Begge TNFR-ene finnes naturlig i membranbundne og løselige former. Løselige TNFR-er er antatt å regulere den biologiske aktiviteten av TNF.

TNF og lymfotoksin finnes primært som homotrimere, hvor den biologiske aktiviteten avhenger av kryssbinding til TNF-reseptorene på celleoverflaten. Dimere løselige reseptorer som etanercept, har en høyere affinitet til TNF enn monomere reseptorer og er en betraktelig mer potent kompetitiv hemmer av TNF sin binding til de cellulære reseptorene. I tillegg vil halveringstiden i serum forlenges ved å bruke Fc-regionen på immunglobulinet som fusjonselement i oppbyggingen av en dimerreseptor.

Virkningsmekanisme

Mye av leddpatologien ved revmatoid artritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og hudpatologien ved plakksoriasis er mediert av pro-inflammatoriske molekyler som er sammenkoblet i et nettverk kontrollert av TNF. Virkningsmekanismen til etanercept er antatt å være dens kompetitive hemming av TNF sin binding til TNF-reseptorer på celleoverflaten, noe som hemmer TNF-mediert cellulær respons ved å gjøre TNF biologisk inaktiv. Etanercept kan også påvirke biologiske responser kontrollert av ytterligere molekyler undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induert eller regulert av TNF.

Klinisk effekt og sikkerhet

Dette avsnittet presenterer data fra fire randomiserte kontrollerte studier hos voksne med revmatoid

artritt, én studie hos voksne med psoriasisartritt, én studie hos voksne med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), to studier hos voksne med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt, fire studier hos voksne med plakkpsoriasis, tre studier med juvenil idiopatisk artritt og én studie hos barn med plakkpsoriasis.

Voksne pasienter med revmatoid artritt

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie. Studien evaluerte 234 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt, som ikke hadde respondert på behandling med minst én, men ikke mer enn fire, sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept eller placebo ble administrert subkutan to ganger per uke i 6 sammenhengende måneder. Resultatene fra denne kontrollerte studien ble uttrykt i prosentvis bedring av revmatoid artritt ved bruk av American College of Rheumatology (ACR) responskriterier.

ACR 20- og 50-responser var høyere hos pasienter behandlet med etanercept ved 3 og 6 måneder enn hos pasienter behandlet med placebo (ACR 20: etanercept 62 % og 59 %, placebo 23 % og 11 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; ACR 50: etanercept 41 % og 40 %, placebo 8 % og 5 % ved henholdsvis 3 og 6 måneder; $p < 0,01$ etanercept vs. placebo ved alle målingstider for både ACR 20- og ACR 50-responser).

Ca. 15 % av pasientene som fikk etanercept oppnådde en ACR 70-respons ved måned 3 og måned 6 sammenlignet med færre enn 5 % av pasientene i placeboarmen. Hos pasientene som fikk etanercept kom de kliniske responsene generelt 1 til 2 uker etter behandlingsstart og forekom nesten alltid innen 3 måneder. En doserespons ble observert; resultater med 10 mg lå mellom placebo og 25 mg. Etanercept var signifikant bedre enn placebo i alle deler av ACR-kriteriene såvel som andre parametre på sykdomsaktivitet for revmatoid artritt som ikke er inkludert i ACR responskriteriene, slik som morgenstivhet. En helsevurderingsundersøkelse (Health Assessment Questionnaire – HAQ), som inkluderte områdene nedsatt funksjonsevne, vitalitet, mental helse, generell helsestatus og artritt-assosiert helsestatus ble administrert hver tredje måned i løpet av studien. Alle områdene av HAQ ble forbedret hos pasienter behandlet med etanercept sammenlignet med kontroller ved 3 og 6 måneder. Etter seponering av etanercept kom symptomer på artritt generelt tilbake innen en måned. Basert på resultater fra åpne studier resulterte gjenintroduksjon av behandling med etanercept etter seponeringer i opptil 24 måneder i responser av samme størrelsesorden som hos pasienter som fikk behandling med etanercept uten opphold. Fortsatt vedvarende responser er sett i opptil 10 år i åpne forlengelsesstudier når pasientene mottok etanercept uten opphold.

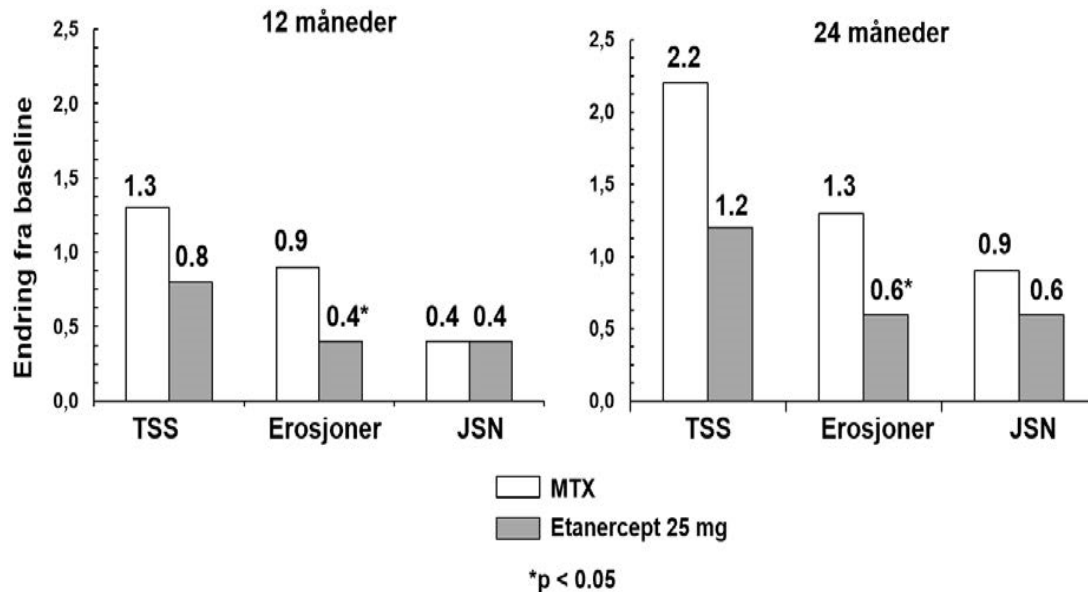
Effekten av etanercept ble sammenlignet med metotreksat i en randomisert, aktiv-kontrollert studie med blindet radiografisk evaluering som primært endepunkt hos 632 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt (<3 års varighet), som ikke tidligere var blitt behandlet med metotreksat. Doser på 10 mg eller 25 mg etanercept ble administrert subkutan (SC) to ganger per uke i opptil 24 måneder. Metotreksat-doser ble gradvis opptrappet fra 7,5 mg/uke til en maksimal dose på 20 mg/uke i de første 8 ukene av studien og fortsatte deretter i opptil 24 måneder. Den kliniske bedringen med etanercept 25 mg med virkning etter 2 uker var lik den man hadde sett i tidligere studier og ble vedlikeholdt i opptil 24 måneder. Ved baseline hadde pasientene en moderat grad av nedsatt funksjonsevne med en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,4 til 1,5. Behandling med etanercept 25 mg resulterte i betydelig bedring etter 12 måneder, hvor omtrent 44 % av pasientene hadde oppnådd en normal HAQ-score (mindre enn 0,5). Denne bedringen ble opprettholdt i år 2 av denne studien.

I denne studien ble strukturell leddskade vurdert radiografisk og uttrykt som endring i Total Sharp Score (TSS) og dens delkomponenter, antall erosjoner (erosjonsscore) og score for leddspalteavsmalning (Joint Space Narrowing (JSN)-score). Røntgenbilder av hender og føtter ble vurdert ved baseline og etter henholdsvis 6, 12 og 24 måneder.

Dosen på 10 mg etanercept hadde gjennomgående mindre effekt på den strukturelle skaden enn dosen

på 25 mg. Dosen på 25 mg etanercept var signifikant bedre enn metotreksat hva gjelder erosjonsscore etter både 12 og 24 måneder. Forskjellene mellom metotreksat og etanercept 25 mg var ikke statistisk signifikante med hensyn til TSS og JSN. Resultatene er skissert i figuren nedenfor.

Radiografisk progresjon: sammenligning av etanercept vs. metotreksat hos pasienter med revmatoid artritt av <3 års varighet



I en annen aktiv-kontrollert, dobbeltblind, randomisert studie, ble klinisk effekt, sikkerhet og radiografisk progresjon hos revmatoid artritt-pasienter behandlet med etanercept alene (25 mg to ganger i uken), metotreksat alene (7,5–20 mg ukentlig, median dose 20 mg) eller en kombinasjon av etanercept og metotreksat initiert samtidig, sammenlignet hos 682 voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet (median 5 år), som hadde mindre enn tilfredsstillende respons på minst ett sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) annet enn metotreksat.

Pasienter i behandlingsgruppen som fikk etanercept i kombinasjon med metotreksat, hadde signifikant høyere ACR 20-, ACR 50- og ACR 70-responser og forbedringer av DAS- og HAQ-score ved både 24 og 52 uker enn pasienter i begge monoterapibehandlingsgruppene (resultater er vist i tabellen nedenfor).

Det ble også observert signifikante fordeler med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder.

Kliniske effektresultater etter 12 måneder: Sammenligning av etanercept vs. metotreksat vs. etanercept i kombinasjon med metotreksat hos pasienter med revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighe

Endepunkt		Metotreksat (n = 228)	Etanercept (n = 223)	Etanercept + metotreksat (n = 231)
ACR-responser ^a	ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^{†,φ}
	ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{†,φ}
	ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{†,φ}
DAS	Score ved baseline ^b	5,5	5,7	5,5
	Score ved uke 52 ^b	3,0	3,0	2,3 ^{†,φ}
	Remisjon (forbedring) ^c	14 %	18 %	37 % ^{†,φ}
HAQ	Baseline	1,7	1,7	1,8
	Uke 52	1,1	1,0	0,8 ^{†,φ}

^a: Pasienter som ikke fullførte 12 måneder i studien ble ansett som ikke-responderer.

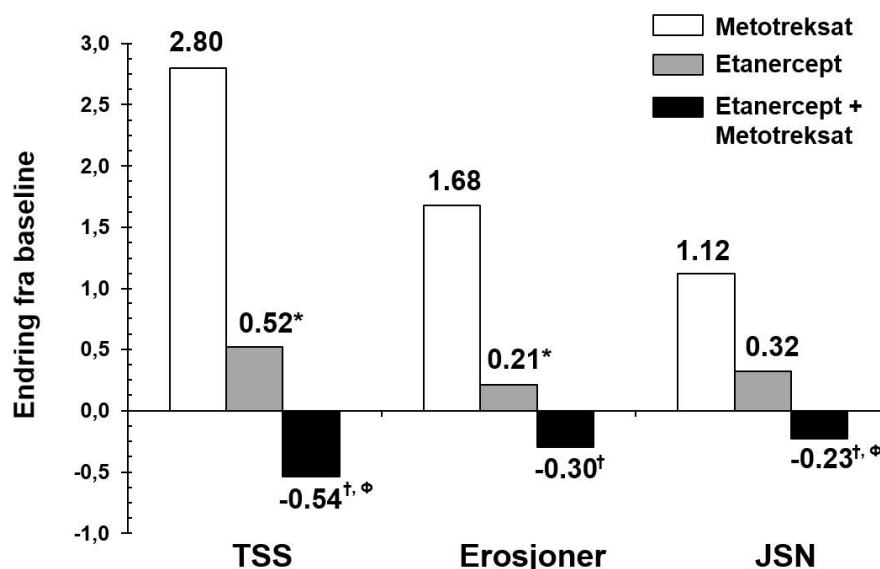
^b: Verdier for DAS (Disease Activity Score) er gjennomsnittsverdier.

^c: Remisjon er definert som DAS < 1,6

Parvis sammenligning p-verdier: [†] = $p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. metotreksat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Radiografisk progresjon ved 12 måneder var signifikant mindre i etanercept-gruppen enn i metotreksat-gruppen, mens kombinasjonen var signifikant bedre enn begge monoterapiene med hensyn til å redusere radiografisk progresjon (se nedenforstående figur).

Radiografisk progresjon: Sammenligning av Etanercept vs. metotreksat vs. Etanercept i kombinasjon med metotreksat hos pasienter med revmatoid artritt av 6 måneders til 20 års varighet (resultater ved 12 måneder)



Parvis sammenligning p-verdier: * = $p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept vs. metotreksat, [†] = $p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. metotreksat og ϕ = $p < 0,05$ for sammenligninger av etanercept + metotreksat vs. etanercept.

Det ble også observert signifikante fordeler med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept monoterapi og metotreksat monoterapi etter 24 måneder. Tilsvarende ble

de signifikante fordelene med etanercept monoterapi sammenlignet med metotreksat monoterapi også observert etter 24 måneder.

I en analyse der alle pasienter som ikke fullførte studien av ulike årsaker, ble ansett å ha sykdomsprogresjon, var prosentandelen av pasienter uten progresjon (TSS-ending $\square 0,5$) ved 24 måneder høyere i gruppene behandlet med etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenlignet med etanercept alene og metotreksat alene (henholdsvis 62 %, 50 % og 36 %; $p < 0,05$). Forskjellen mellom etanercept alene og metotreksat alene var også signifikant ($p < 0,05$). Blant pasienter som fullførte 24 måneders behandling i studien, var andelen uten progresjon henholdsvis 78 %, 70 % og 61 %.

Sikkerhet og effekt av 50 mg etanercept (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke ble vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 420 pasienter med aktiv revmatoid artritt. I denne studien fikk 53 pasienter placebo, 214 pasienter fikk 50 mg etanercept én gang per uke og 153 pasienter fikk 25 mg etanercept to ganger per uke. Sikkerhets- og effektprofilene for de to behandlingsregimene med etanercept var sammenlignbare ved uke 8 med hensyn til tegn og symptomer på revmatoid artritt; data ved 16 uker ga ikke sammenlignbare verdier (non-inferiority) for de to behandlingsregimene.

Voksne pasienter med psoriasisartritt

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 205 pasienter med psoriasisartritt. Pasientene var mellom 18 og 70 år og hadde aktiv psoriasisartritt ($\square 3$ hovne ledd og $\square 3$ ømme ledd) i minst én av følgende former: (1) distal interfalangeal (DIP) affeksjon; (2) polyartikulær artritt (fravær av revmatoide noduli og tilstedeværelse av psoriasis); (3) arthritus mutilans (polyartritt); (4) asymmetrisk psoriasisartritt; eller (5) spondylittlignende ankylose. Pasienter hadde også plakkpsoriasis med kvalifiserende lesjoner på $\square 2$ cm i diameter. Pasienter hadde tidligere blitt behandlet med NSAIDs (86 %), DMARDs (80 %) og kortikosteroider (24 %). Pasienter på metotreksatbehandling (stabile i ≥ 2 måneder) kunne fortsette på stabile doser på $\square 25$ mg metotreksat per uke. Doser på 25 mg etanercept (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) eller placebo ble administrert subkutant to ganger i uken i seks måneder. Ved avslutningen av den dobbeltblinde studien kunne pasienter delta i en langvarig, åpen forlengelsesstudie slik at total varighet ble opptil to år.

Klinisk respons ble uttrykt som prosentandel pasienter som oppnådde ACR 20-, 50- og 70-respons og som prosentandel pasienter med forbedringer i henhold til PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor.

Respons hos pasienter med psoriasisartritt i en placebokontrollert studie

Psoriasisartritt-respons		Prosentandel pasienter	
		Placebon = 104	Etanercept ^a n = 101
ACR 20	Måned 3	15	59 ^b
	Måned 6	13	50 ^b
ACR 50	Måned 3	4	38 ^b
	Måned 6	4	37 ^b
ACR 70	Måned 3	0	11 ^b
	Måned 6	1	9 ^c
PsARC	Måned 3	31	72 ^b
	Måned 6	23	70 ^b

^a 25 mg etanercept subkutant to ganger per uke

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

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

Blant pasientene med psoriasisartritt som fikk etanercept, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (4 uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Etanercept var signifikant bedre enn placebo ved alle målinger av sykdomsaktivitet ($p < 0,001$), og responsen var lik både med og uten samtidig behandling med metotreksat. Livskvaliteten for psoriasisartritt-pasientene ble ved hvert besøk vurdert ved hjelp av HAQ-invaliditetsindeks. Invaliditetsindeks-score var signifikant forbedret ved alle tidspunkt hos psoriasisartritt-pasientene behandlet med etanercept sammenlignet med placebo ($p < 0,001$).

I psoriasisartritt-studien ble radiografiske endringer vurdert. Radiografi av hender og håndledd ble gjennomført ved baseline og ved måned 6, 12 og 24. Modifisert TSS ved 12 måneder er presentert i tabellen nedenfor. I en analyse der alle pasientene som av en eller annen grunn falt fra studien ble ansett å ha progresjon, var prosentandelen av pasienter uten progresjon (TSS-endering $\leq 0,5$) ved 12 måneder høyere i etanercept-gruppen sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis 73 % mot 47 %, $p \leq 0,001$). Effekten av etanercept på radiografisk progresjon ble opprettholdt hos pasienter som fortsatte med behandling gjennom det andre året. Forsinkelse av perifer leddskade ble observert hos pasienter med polyartikulær symmetrisk artritt.

Gjennomsnittlig (SE) årlig endring fra baseline i total sharp score

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

SE=standardfeil

^a $p = 0,0001$

Behandling med etanercept medførte en bedring av fysisk funksjon i løpet av den dobbeltblinde perioden og bedringen ble opprettholdt i løpet av den langvarige eksponeringen på opptil to år.

På grunn av lite antall studerte pasienter finnes det ikke tilstrekkelig dokumentasjon for effekt av etanercept hos pasienter med ankyloserende spondylittlignende og arthritis mutilans psoriatisk artropati.

Det er ikke gjennomført studier med dosering 50 mg én gang per uke hos pasienter med psoriasisartritt. Dokumentasjon av effekt ved dosering én gang ukentlig hos denne pasientgruppen er basert på data fra studier hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

Voksne pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Effekten av etanercept ved Bekhterevs sykdom ble vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde studier som sammenlignet to ganger ukentlig administrasjon av 25 mg etanercept og placebo. Totalt 401 pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt), hvorav 203 ble behandlet med etanercept, ble inkludert. Den største av disse studiene (n = 277) inkluderte pasienter mellom 18 og 70 år som hadde aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) definert som visuell analog skala (VAS) score på ≥ 30 for gjennomsnittlig varighet og intensitet av morgenstivhet pluss VAS-score på ≥ 30 for minst to av følgende tre parametre: pasientens totale vurdering; gjennomsnittlig VAS-score for nattlige ryggsmarter og totale ryggsmarter; gjennomsnittlig score for ti spørsmål på BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Pasienter som fikk DMARDs, NSAIDs eller kortikosteroider kunne fortsette med disse i stabiliserte doser. Pasienter med fullstendig spinal ankylose var ikke inkludert i studien. Doser på 25 mg etanercept (basert på dosefinnende studier hos pasienter med revmatoid artritt) eller placebo ble administrert subkutant to ganger i uken i seks måneder hos 138 pasienter.

Primært mål på effekt (ASAS 20) var ≥ 20 % økning i responskriteriene for minst 3 av de 4 ASAS-

områdene (ASAS – Assessment in Ankylosing Spondylitis) (pasientens totale vurdering, rygg smerter, BASFI og inflammasjon), uten forverring i det gjenstående området. ASAS 50- og 70-respons er vurdert ut fra de samme kriteriene, men med henholdsvis 50 % eller 70 % forbedring.

Sammenlignet med placebo ga behandling med etanercept signifikant forbedring i ASAS 20, ASAS 50 og ASAS 70 så tidlig som to uker etter behandlingsstart.

Respons hos pasienter med ankyloserende spondylitt i en placebokontrollert studie

Ankyloserende spondylitt-respons	Prosentandel pasienter	
	Placebo n = 139	Etanercept n = 138
ASAS 20		
2 uker	22	46 ^a
3 måneder	27	60 ^a
6 måneder	23	58 ^a
ASAS 50		
2 uker	7	24 ^a
3 måneder	13	45 ^a
6 måneder	10	42 ^a
ASAS 70		
2 uker	2	12 ^b
3 måneder	7	29 ^b
6 måneder	5	28 ^b

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

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

Blant pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som fikk etanercept, var den kliniske responsen et faktum ved første visitt (to uker), og den ble holdt ved like gjennom seks måneders behandling. Responsen var den samme hos pasienter som fikk annen samtidig behandling ved baseline som hos de som ikke fikk annen behandling ved baseline.

Lignende resultater ble funnet i to mindre studier på Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt).

I en fjerde studie ble sikkerhet og effekt av 50 mg etanercept (to 25 mg subkutane injeksjoner) administrert én gang per uke og 25 mg etanercept administrert to ganger per uke, vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 356 pasienter med aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt). Sikkerhets- og effektprofilene ved dosering 50 mg én gang per uke eller 25 mg to ganger per uke, var like.

Voksne pasienter med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt

Studie 1

Effekten av etanercept hos pasienter med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (nr-AxSpa) ble vurdert i en randomisert, 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Studien evaluerte 215 voksne pasienter (modifisert «intent-to-treat»-populasjon) med aktiv nr-AxSpa (i alderen 18 til 49 år), definert som de pasientene som tilfredsstilte klassifiseringskriteriene til ASAS for aksial spondyloartritt, men som ikke tilfredsstilte de modifiserte New York-kriteriene for AS. Pasientene måtte også ha en utilstrekkelig respons eller intoleranse for to eller flere NSAIDs. I den dobbeltblinde fasen fikk pasientene etanercept 50 mg ukentlig eller placebo i 12 uker. Primært mål på effekt (ASAS 40) var en 40 % forbedring i minst tre av de fire ASAS-domene og fravær av forverring i det gjenværende domenet. Den dobbeltblinde fasen ble etterfulgt av en åpen fase hvor alle pasientene fikk etanercept 50 mg ukentlig i opptil ytterligere 92 uker. MR av iliosakrall (SIJ) og ryggrad ble innhentet for å vurdere inflammasjon ved baseline, ved uke 12 og uke 104.

Sammenlignet med placebo resulterte behandling med etanercept i statistisk signifikant forbedring i ASAS 40, ASAS 20 og ASAS 5/6. Signifikant forbedring ble også observert for ASAS partiell remisjon og BASDAI 50. Resultatene fra uke 12 er vist i tabellen nedenfor.

Effektrespons i placebokontrollert nr-AxSpa-studie: prosentandel pasienter som nådde endepunkt

Dobbelblind klinisk respons ved uke 12	Placebo n = 106 til 109*	Etanercept n = 103 til 105*
ASAS** 40	15,7	32,4 ^b
ASAS 20	36,1	52,4 ^c
ASAS 5/6	10,4	33,0 ^a
ASAS partiell remisjon	11,9	24,8 ^c
BASDAI***50	23,9	43,8 ^b

*Noen pasienter ga ikke fullstendige data for hvert endepunkt

**ASAS = Assessments in Spondyloarthritis International Society

***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Henholdsvis ^a: p < 0,001, ^b: <0,01 og ^c: <0,05, mellom etanercept og placebo

Ved uke 12 var det en statistisk signifikant forbedring i SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)-score for iliosakralledet (SIJ), som målt ved MR for pasientene som fikk etanercept. Justert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet var 3,8 for pasienter behandlet med etanercept (n = 95) versus 0,8 for pasienter behandlet med placebo (n = 105) (p < 0,001). Ved uke 104 var gjennomsnittlig endring i SPARCC-score fra baseline 4,64 for SIJ (n = 153) og 1,40 for ryggrad (n = 154), som målt ved MR hos alle pasienter behandlet med etanercept.

Etanercept viste statistisk signifikant større forbedring fra baseline til uke 12 sammenlignet med placebo, i de fleste vurderinger av helse relatert livskvalitet og fysisk funksjon, inkludert BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), EuroQol 5D-score for generell helsetilstand og score for fysisk komponent i SF-36.

Den kliniske responsen blant nr-AxSpa-pasienter som fikk etanercept, var et faktum ved første visitt (2 uker) og ble opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Forbedringer i helse relatert livskvalitet og fysisk funksjon ble også opprettholdt gjennom 2 år med behandling. Dataene fra de 2 årene avdekket ingen nye funn vedrørende sikkerhet. Ved røntgen av ryggrad ved uke 104 hadde 8 personer progrediert til bilateral grad 2-score i henhold til modifisert 'New York Radiological Grade', noe som indikerer aksial spondyloartropati.

Studie 2

Denne åpne multisenterstudien i fase 4 med 3 perioder undersøkte seponering av og ny behandling med etanercept hos pasienter med aktiv nr-AxSpa som oppnådde tilstrekkelig respons (inaktiv sykdom er definert med en sykdomsaktivitetsscore for ankyloserende spondylitt (ASDAS) med C-reaktivt protein (CRP) lavere enn 1,3) etter 24 ukers behandling.

209 voksne pasienter med aktiv nr-AxSpa (18 til 49 år) fikk åpen etanercept 50 mg ukentlig i tillegg til stabil bakgrunns-NSAID ved optimal tolerert betennelsesdempende dose i 24 uker i periode 1. Aktiv nr-AxSpa ble definert som pasienter som oppfylte Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sine kriterier for aksial spondyloartritt (men som ikke oppfylte de modifiserte New York-kriteriene for AS), som hadde positive MR-funn (aktiv betennelse påvist ved MR som tyder sterkt på sakroiliitt assosiert med SpA) og/eller positiv hsCRP (definert som C-reaktivt protein med høy følsomhet [hsCRP] > 3 mg/l), og som hadde aktive symptomer angitt med en ASDAS-CRP høyere enn eller lik 2,1 ved screeningkontrollen. Pasientene måtte også ha hatt en utilstrekkelig respons på eller intoleranse mot to eller flere NSAID. Ved uke 24 oppnådde 119 (57 %) pasienter

inaktiv sykdom og gikk inn i periode 2, en 40-ukers seponeringsfase der pasienter seponerte etanercept, men fortsatte med bakgrunns-NSAID. Primært mål på effekt var oppblussing (definert som en ASDAS erytrocyttedimentasjonsrate (ESR) større enn eller lik 2,1) innen 40 uker etter seponering av etanercept. Pasienter som opplevde oppblussing av sykdommen ble behandlet på nytt med etanercept 50 mg ukentlig i 12 uker (periode 3).

I periode 2 økte andelen pasienter som fikk ≥ 1 oppblussing fra 22 % (25/112) i uke 4 til 67 % (77/115) i uke 40. Totalt fikk 75 % (86/115) pasienter oppblussing av sykdommen i løpet av 40 uker etter seponering av etanercept.

Det viktigste sekundære målet for studie 2 var å anslå når oppblussingen ville starte etter seponering av etanercept, og i tillegg sammenligne tiden frem til oppblussing med pasienter fra studie 1 som oppfylte inklusjonskravene for seponeringsfase i studie 2, men som fortsatte med etanerceptbehandlingen.

Median tid til oppblussing etter seponering av etanercept var 16 uker (95 % KI: 13–24. uker). Færre enn 25 % av pasientene i studie 1 som ikke fikk seponert behandlingen, fikk en oppblussing i løpet av de tilsvarende 40 ukene som i periode 2 i studie 2. Tiden frem til oppblussing var statistisk signifikant kortere hos pasientene som seponerte behandling med etanercept (studie 2) sammenlignet med pasienter som fikk kontinuerlig behandling med etanercept (studie 1), $p < 0,0001$.

Av de 87 pasientene som var med i periode 3 og ble behandlet på nytt med etanercept 50 mg ukentlig i 12 uker, oppnådde 62 % (54/87) på nytt inaktiv sykdom, der 50 % av dem oppnådde dette innen 5 uker (95 % KI: 4–8 uker)

Voksne pasienter med plakkpsoriasis

Etanercept anbefales til bruk hos pasienter som definert i pkt. 4.1. Pasienter som «ikke har respondert på» i målpopulasjonen, er definert ved utilstrekkelig respons (PASI < 50 eller PGA dårligere enn god) eller forverring av sykdom under behandling, og som mottok adekvat dose i tilstrekkelig lang tid til å vurdere respons med minimum én av de tre viktigste systemiske behandlingene som er tilgjengelig.

Effekt av etanercept versus andre systemiske behandlinger hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis (som har respondert på andre systemiske behandlinger), har ikke blitt vurdert i studier som direkte sammenligner etanercept med andre systemiske behandlinger. Sikkerhet og effekt av etanercept ble i stedet vurdert i fire randomiserte, dobbeltblindet, placebokontrollerte studier. Det primære effektendepunktet i alle fire studiene var andel pasienter i hver behandlingsgruppe som oppnådde PASI 75 (dvs. minst 75 % forbedring i 'Psoriasis Area and Severity Index'-score i forhold til baseline) ved 12 uker.

Studie 1 var en fase 2-studie med pasienter over 18 år med aktiv, men klinisk stabil plakkpsoriasis som involverte $\square 10$ % av kroppsoverflaten. Etthundreogtolv (112) pasienter ble randomisert til å motta enten en dose på 25 mg etanercept ($n = 57$) eller placebo ($n = 55$) to ganger per uke i 24 uker.

Studie 2 vurderte 652 pasienter med kronisk plakkpsoriasis ved hjelp av samme inklusjonskriterier som studie 1, men i tillegg med et minimum psoriasisområde og alvorlighetsgrad (PASI) på 10 ved screening.

Etanercept ble administrert i doser på 25 mg én gang per uke, 25 mg to ganger per uke eller 50 mg to ganger per uke i seks påfølgende måneder. I løpet av de første 12 ukene av den dobbeltblinde behandlingsperioden fikk pasientene placebo eller én av de tre ovennevnte etanercept-dosene. Etter 12 ukers behandling begynte pasientene i placebogruppen behandling med blindet etanercept (25 mg to ganger per uke); pasienter i de aktive behandlingsgruppene fortsatte på den dosen de opprinnelig var randomisert til, fram til uke 24.

Studie 3 vurderte 583 pasienter og hadde samme inklusjonskriterier som studie 2. Pasienter i denne studien mottok en dose på 25 mg eller 50 mg etanercept eller placebo to ganger per uke i 12 uker, og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 25 mg etanercept to ganger per uke i ytterligere 24 uker

Studie 4 vurderte 142 pasienter og inklusjonskriteriene var som for studie 2 og 3. Pasienter i denne studien mottok en dose på 50 mg etanercept eller placebo én gang per uke i 12 uker, og deretter fikk alle pasienter åpen behandling med 50 mg etanercept én gang per uke i ytterligere 12 uker.

I studie 1 hadde pasientgruppen behandlet med etanercept signifikant høyere andel av pasienter med PASI 75-respons ved uke 12 (30 %) sammenlignet med gruppen behandlet med placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Ved 24 uker hadde 56 % av pasientene i gruppen som ble behandlet med etanercept oppnådd PASI 75 sammenlignet med 5 % av pasientene som fikk placebo. De viktigste resultatene fra studie 2, 3 og 4 er vist nedenfor.

Respons hos pasienter med psoriasis i studie 2, 3 og 4

Respons (%)	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Etanercept				Placebo	Etanercept		Placebo	Etanercept	
		25 mg toggr/uke		50 mg to ggr/uke			25 mg toggr/uke	50 mg toggr/uke		50 mg énggr/uke	50 mg énggr/uke
		n = 166	n =162	n =162	n =164	n =164	n = 193	n =196	n =196	n = 46	n = 96
	uke 12	uke12	uke24 ^a	uke12	uke24 ^a	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 12	uke 24 ^a
PASI50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA ^b klar eller nesten klar	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* $p \leq 0,0001$ sammenlignet med placebo

^a Ingen statistiske sammenligninger med placebo ble gjort ved uke 24 i studie 2 og 4 siden den originale placebogruppen fikk etanercept 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke fra uke 13 til uke 24.

^b Dermatologist Static Global Assessment. Klar eller nesten klar defineres som 0 eller 1 på en skala fra 0 til 5.

Blant pasienter med plakkpsoriasis som fikk etanercept, ble det sett signifikant respons i forhold til placebo ved første besøk (to uker). Denne ble opprettholdt i de 24 ukene med behandling.

I studie 2 var det også en periode hvor legemiddel ikke ble gitt til pasientene som oppnådde PASI-forbedringer på minst 50 % ved uke 24. I perioden uten behandling ble pasientene observert med tanke på antall rebound (PASI ≥ 150 % i forhold til utgangspunktet) og tid til relapse (definert som tap av minst halvparten av forbedringen som ble oppnådd mellom baseline og uke 24). I løpet av perioden uten behandling, returnerte psoriasissymptomene gradvis med en mediantid til relapse av sykdom på tre måneder. Det ble ikke observert rebound oppblussing eller psoriasisrelaterte alvorlige uønskede hendelser. Data tydet på at pasienter som initialt responderte på behandling, hadde fordel av gjentatt behandling med etanercept.

I studie 3 opprettholdt hovedandelen av pasientene (77 %) som initialt var randomisert til 50 mg to ganger

per uke og fikk etanercept-dosen redusert til 25 mg to ganger per uke ved uke 12, PASI 75- respons ut uke 36. Hos pasienter som fikk 25 mg to ganger per uke gjennom hele studien, fortsatte forbedringen i PASI 75-responsen mellom uke 12 og 36.

I studie 4 hadde en høyere andel av pasientene i gruppen som fikk etanercept PASI 75 ved uke 12 (38 %) sammenlignet med den gruppen som fikk placebo (2 %) ($p < 0,0001$). Hos pasienter som fikk 50 mg én gang per uke gjennom hele studien, fortsatte forbedringen i effektresponsen hos 71 % som oppnådde PASI 75 i uke 24.

I åpne langtidsstudier (opptil 34 måneder) hvor etanercept ble administrert uten opphold, ble den kliniske responsen opprettholdt og sikkerheten var sammenlignbar med korttidsstudier.

En analyse av kliniske data avslørte ingen baseline sykdoms karakteristika som kan hjelpe klinikere med å velge det mest egnede doseringsalternativet (intermitterende eller kontinuerlig). Som en konsekvens av dette bør valget av intermitterende eller kontinuerlig behandling baseres på legens vurdering og pasientens individuelle behov.

Antistoffer mot etanercept

Antistoffer mot etanercept er blitt påvist i sera hos noen pasienter behandlet med etanercept. Disse antistoffene har generelt vært ikke-nøytraliserende og forbigående. Det er tilsynelatende ingen korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

Sikkerheten og effekten av etanercept ble vurdert i en todelt studie med 69 barn som hadde polyartikulært forløp av juvenil idiopatisk artritt med varierte anfallstyper av juvenil idiopatisk artritt (polyartritt, pauciartritt, systemisk anfall). Pasienter fra 4 til 17 år med moderat til alvorlig aktivt polyartikulært forløp av juvenil idiopatisk artritt refraktær eller intolerant overfor metotreksat ble inkludert; pasienter forble på en stabil dose av ett ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel og/eller prednison ($<0,2$ mg/kg/dag eller 10 mg maksimalt). I del 1 fikk alle pasientene 0,4 mg/kg (maksimalt 25 mg per dose) etanercept subkutant to ganger per uke. I del 2 ble pasienter med en klinisk respons ved dag 90, randomisert til å fortsette med etanercept eller få placebo i fire måneder og ble vurdert for oppblussing av sykdommen. Respons ble målt ved å bruke ACR Pedi 30, definert som ≥ 30 % forbedring av minst tre av seks og ≥ 30 % forverring av ikke mer enn én av seks JRA kjerne kriterier, inkludert telling av aktive ledd, bevegelseshemming, legens og pasientens/foreldrenes helhetsvurdering, funksjonsvurdering og erytrocytt sedimentasjonsrate (ESR). Oppblussing av sykdom ble definert som en ≥ 30 % forverring av tre av seks JRA kjerne kriterier og ≥ 30 % forbedring av ikke mer enn én av seks JRA kjerne kriterier og et minimum av to aktive ledd.

I del 1 av studien viste 51 av 69 (74 %) pasienter en klinisk respons og gikk inn i del 2. I del 2 opplevde 6 av de 25 (24 %) pasientene som fortsatte med etanercept et oppbluss av sykdom, sammenlignet med 20 av de 26 pasientene (77 %) som fikk placebo ($p = 0,007$). Fra starten av del 2 var median tid til oppbluss ≥ 116 dager for pasienter som fikk etanercept og 28 dager for pasienter som fikk placebo. Av de pasienter som viste en klinisk respons ved 90 dager og fortsatte i del 2 av studien, fortsatte noen av pasientene som forble på etanercept å bli bedre fra måned 3 til og med måned 7, mens de som fikk placebo ikke ble bedre.

I en åpen oppfølgingsstudie på sikkerhet fortsatte 58 pediatriske pasienter fra ovennevnte studie (pasientene var ≥ 4 år gamle ved tidspunkt for inklusjon) å få etanercept i inntil 10 år. Hyppighet av alvorlige bivirkninger og alvorlige infeksjoner økte ikke ved langtidseksponering.

Langtidssikkerheten ved bruk av etanercept alene ($n = 103$), etanercept pluss metotreksat ($n = 294$) eller metotreksat alene ($n = 197$) ble vurdert i opptil 3 år på bakgrunn av et register over 594 barn i alderen 2

til 18 år med juvenil idiopatisk artritt, hvorav 39 var i alderen 2 til 3 år. Totalt sett ble infeksjoner rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med etanercept sammenlignet med metotreksat alene (3,8 mot 2 %), og infeksjonene relatert til bruk av etanercept var alvorligere.

I en annen åpen, enkeltarmstudie (n=127) ble 60 pasienter med utvidet oligoartritt (15 pasienter i alderen 2 til 4 år, 23 pasienter i alderen 5 til 11 år, og 22 pasienter i alderen 12 til 17 år), 38 pasienter med entesittrelatert artritt (i alderen 12 til 17 år) og 29 pasienter med psoriasisartritt (i alderen 12 til 17 år) behandlet med etanercept 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per dose); dosen ble gitt én gang per uke i 12 uker. Innenfor hver av JIA-subtypene møtte flertallet av pasientene kriteriene i ACR Pedi 30, og de viste klinisk forbedring av sekundære endepunkter, som antall ømme ledd og legens vurdering (physician global assessment). Sikkerhetsprofilen samsvarte med det som ble observert i andre JIA-studier.

Av de 127 pasientene i den overordnede studien var det 109 som deltok i den åpne forlengelsesstudien og ble fulgt i ytterligere 8 år, totalt opptil 10 år. Ved slutten av forlengelsesstudien hadde 84/109 (77%) pasienter fullført studien. 27 (25 %) fullførte mens de aktivt tok etanercept, 7 (6 %) hadde trukket seg fra behandlingen på grunn av lav/inaktiv sykdom, 5 (5 %) hadde startet etanercept på nytt etter en tidligere seponering fra behandlingen, og 45 (41 %) hadde stoppet etanercept (men forble under observasjon). 25/109 (23 %) pasienter sluttet permanent fra studien. Forbedringer i klinisk status oppnådd i den overordnede studien ble generelt opprettholdt for alle effektendepunkter under hele oppfølgingsperioden. Pasienter som aktivt tok etanercept, kunne gå inn i en valgfri periode med seponering og ny behandling én gang i løpet av forlengelsesstudien basert på utprøvers vurdering av klinisk respons. 30 pasienter gikk inn i en seponeringsperiode. 17 pasienter ble rapportert å ha en oppblussing (definert som ≥ 30 % forverring av minst tre av seks ACR Pedi-komponenter og ≥ 30 % forbedring av ikke mer enn en av de resterende 6 komponentene og et minimum av to aktive ledd). Median tid til oppblussing etter seponering av etanercept var 190 dager. 13 pasienter fikk ny behandling, og median tid fra seponering til ny behandling ble estimert til 274 dager. På grunn av det lave antallet datapunkter bør disse resultatene tolkes med forsiktighet.

Sikkerhetsprofilen var i samsvar med den som ble observert i den overordnede studien.

Det er ikke utført studier hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt for å vurdere effektene av fortsatt behandling med etanercept hos dem som ikke responderer innen 3 måneder etter oppstart med etanercept. Det er heller ikke utført studier for å vurdere effektene av reduksjon av den anbefalte dosen med etanercept etter langtidsbruk av etanercept hos pasienter med JIA.

Barn med plakkpsoriasis

Effekten av etanercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 211 pediatriske pasienter i alderen 4 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (definert av en sPGA-score ≥ 3 , involvering ≥ 10 % av BSA og PASI ≥ 12). Kvalifiserte pasienter hadde tidligere fått lysterapi eller systemisk behandling, eller var utilstrekkelig kontrollert på topikal behandling.

Pasienter fikk etanercept 0,8 mg/kg (opptil 50 mg) eller placebo én gang per uke i 12 uker. Ved uke 12 hadde flere pasienter randomisert til etanercept en positiv effektrespons (f.eks. PASI 75) enn de som ble randomisert til placebo.

Pediatriisk plakkpsoriasis – utfall ved 12 uker

	Etanercept 0,8 mg/kg én gang/uke (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %) ^a	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %) ^a	24 (23 %)
sPGA «klar» eller «minimal», n (%)	56 (53 %) ^a	14 (13 %)

Forkortelse: sPGA-static Physician Global Assessment

a. $p < 0,0001$ sammenlignet med placebo

Etter den 12-ukers dobbeltblinde behandlingsperioden fikk alle pasienter etanercept 0,8 mg/kg (opptil 50 mg) én gang per uke i ytterligere 24 uker. Responser observert i den åpne fasen tilsvarte de som var observert i den dobbeltblinde fasen.

Under en randomisert seponeringsperiode opplevde betydelig flere pasienter, randomisert på nytt til placebo, tilbakefall av sykdom (tap av PASI 75-respons) sammenlignet med pasienter som ble randomisert på nytt til etanercept. Med fortsatt behandling vedvarte responser i opp til 48 uker.

Sikkerhet og effekt ved langvarig bruk av etanercept 0,8 mg/kg (opptil 50 mg) én gang per uke, ble vurdert i en åpen forlengelsesstudie med 181 pediatrike pasienter med plakkpsoriasis i opptil 2 år utover den 48 uker lange studien som er omtalt ovenfor. Langtidserfaringen med etanercept var vanligvis sammenlignbar med den opprinnelige 48 uker lange studien og avslørte ikke nye sikkerhetsfunn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Serumverdier av etanercept ble bestemt via en ELISA-metode (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) som kan detektere ELISA-reaktive nedbrytningsprodukter så vel som modersubstansen.

Absorpsjon

Etanercept absorberes sakte fra det subkutane injeksjonsstedet, og maksimal plasmakonsentrasjon nås ca. 48 timer etter administrering av en enkeltdose. Absolutt biotilgjengelighet er 76 %. Med to ukentlige doser forventes ca. dobbelt så høye «steady state»-konsentrasjoner sammenlignet med en enkeltdose. Etter en enkeltdose på 25 mg etanercept gitt subkutan hos friske frivillige, er gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon $1,65 \pm 0,66$ mikrog/ml, og arealet under kurven (AUC) $235 \pm 96,6$ mikrog $\times$ t/ml. Gjennomsnittlige serumkonsentrasjonsprofiler ved «steady state» hos pasienter som ble behandlet med 50 mg etanercept én gang per uke ($n = 21$) og pasienter behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke ($n = 16$), var C_{max} på henholdsvis 2,4 mg/l og 2,6 mg/l, C_{min} på henholdsvis 1,2 mg/l og 1,4 mg/l og partiell AUC på henholdsvis $297 \text{ mg} \times \text{t/l}$ og $316 \text{ mg} \times \text{t/l}$. I en åpen, enkeltdose, crossover-studie med to behandlinger hos friske frivillige, ble én enkelt 50 mg/ml injeksjon med etanercept funnet å være bioekvivalent med to samtidige injeksjoner på 25 mg/ml. I en analyse av populasjonsfarmakokinetikken hos pasienter med Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) var etanercept «steady state» AUC henholdsvis $466 \text{ mikrogram} \times \text{t/ml}$ og $474 \text{ mikrogram} \times \text{t/ml}$ for 50 mg etanercept én gang per uke ($n = 154$) og 25 mg to ganger per uke ($n = 148$).

Distribusjon

En bieksponensiell kurve kreves for å beskrive konsentrasjon-tidskurven for etanercept. Det sentrale distribusjonsvolumet for etanercept er 7,6 l, mens distribusjonsvolumet ved «steady state» er 10,4 l.

Eliminasjon

Etanercept elimineres sakte fra kroppen. Halveringstiden er lang, ca. 70 timer. Clearance er ca. 0,066 l/t hos pasienter med revmatoid artritt, noe lavere enn 0,11 l/t som er observert hos friske frivillige. Videre

er farmakokinetikken lik for etanercept hos pasienter med revmatoid artritt, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og plakkpsoriasis.

Det er ingen tilsynelatende farmakokinetisk forskjell mellom menn og kvinner.

Linearitet

Doseproporsjonalitet er ikke fullstendig evaluert, men det foreligger tilsynelatende ingen metning av clearance i doseringsintervallet.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Selv om man etter administrering av radiomerket etanercept til pasienter og frivillige gjenfinder radioaktivitet i urinen, ble det ikke observert økt konsentrasjon av etanercept hos pasienter med akutt nyresvikt. Tilfeller av nedsatt nyrefunksjon krever ikke endring av dose.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke observert økte konsentrasjoner av etanercept hos pasienter med akutt leversvikt. Tilfeller av nedsatt leverfunksjon krever ikke endring av dose.

Eldre

Alderens innvirkning på farmakokinetisk analyse av etanercept konsentrasjonen i serum ble studert. Estimert clearance og volum hos pasienter i alderen 65 til 87 år var den samme som for pasienter under 65 år.

Pediatrik populasjon

Barn med juvenil idiopatisk artritt

I studien på juvenil idiopatisk artritt med polyartikulært forløp, fikk 69 pasienter (i alderen 4 til 17 år) etanercept 0,4 mg/kg to ganger per uke i tre måneder. Serumkonsentrasjonsprofilene var de samme som hos voksne pasienter med revmatoid artritt. De yngste barna (4 år) hadde redusert clearance (økt clearance når normalisert mot vekt) sammenlignet med eldre barn (12 år) og voksne. Simulering av dosering antyder at mens eldre barn (10–17 år) vil ha serumnivåer nært til de sett hos voksne, vil yngre barn ha betydelig lavere nivåer.

Barn med plakkpsoriasis

Pasienter med pediatrik plakkpsoriasis (i alderen 4 til 17 år) ble administrert 0,8 mg/kg (opptil maksimalt 50 mg per uke) etanercept én gang per uke i opptil 48 uker. Gjennomsnittlige bunnkonsentrasjoner i serum ved «steady state» varierte fra 1,6 til 2,1 mikrogram/ml ved 12, 24 og 48 uker. Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene hos pasienter med pediatrik plakkpsoriasis tilsvarte konsentrasjonene sett hos pasienter med juvenil idiopatisk artritt (behandlet med 0,4 mg/kg etanercept to ganger per uke, opptil maksimal dose på 50 mg per uke). Disse gjennomsnittlige konsentrasjonene tilsvarte dem sett hos voksne pasienter med plakkpsoriasis behandlet med 25 mg etanercept to ganger per uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen dosebegrensende toksisitet eller målorgantoksitet ble påvist i toksikologiske studier med etanercept. Etanercept ble vurdert som non-gentoksisk etter en hel rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester. Karsinogenitetsstudier og standardvurderinger av fertilitet og postnatal toksisitet, ble ikke utført med etanercept på grunn av utviklingen av nøytraliserende antistoffer hos gnagere.

Etanercept induserte ikke letalitet eller synlige tegn på toksisitet hos mus eller rotter etter en

enkeltdose på 2000 mg/kg gitt subkutan eller etter en enkeltdose på 1000 mg/kg gitt intravenøst. Etanercept avdekket ikke dosebegrensende toksisitet eller målorgantoksisitet hos cynomolgus-aper etter subkutan administrering to ganger per uke i 4 eller 26 påfølgende uker med en dose (15 mg/kg) som førte til AUC-basert serumkonsentrasjon av legemiddelet som var over 27 ganger høyere enn den oppnådd hos mennesker ved anbefalt dose på 25 mg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumsitrat
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Glysin
Sukrose
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene eller pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fubelv kan oppbevares ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og skal deretter ikke avkjøles igjen. Fubelv skal kasseres dersom det ikke brukes innen fire uker etter at det er tatt ut av kjøleskapet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Sprøyten er laget av klart glass (type 1) med en 27 gauge kanyle i rustfritt stål med avstivet kanylehette og FluroTec-belagt gummipropp i bromobutyl, og inneholder 0,5 ml oppløsning.

Fubelv er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter, pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter, multipakning som inneholder 8 ferdigfylte sprøyter (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter) og multipakning som inneholder 24 ferdigfylte sprøyter (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Sprøyten er laget av klart glass (type 1) med en 27 gauge kanyle i rustfritt stål med avstivet kanylehette og FluroTec-belagt gummipropp av bromobutyl, og inneholder 1 ml oppløsning. Fubelv er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Ferdigfylt penn som inneholder en ferdigfylt sprøyte med Fubelv. Sprøyten inni pennen er laget av klart glass (type 1) med en 27 gauge kanyle i rustfritt stål med avstivet kanylehet og FluroTec-belagt gummipropp av bromobutyl, og inneholder 1 ml oppløsning.

Fubelv er tilgjengelig i pakninger med 4 ferdigfylte penner og pakninger med 12 ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte og 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Før injisering bør Fubelv ferdigfylt sprøyte til engangsbruk nå romtemperatur (omtrent 30 minutter).

Oppløsningen skal ikke varmes opp på annen måte. Det anbefales at legemiddelet brukes umiddelbart etter oppvarming.

Kanyleheten skal ikke fjernes mens man venter på at den ferdigfylte sprøyten skal nå romtemperatur. Oppløsningen skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for tilberedning og administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Før injisering bør Fubelv ferdigfylte penner til engangsbruk nå romtemperatur (omtrent 30 minutter).

Kanyleheten skal ikke fjernes mens man venter på at den ferdigfylte pennen skal nå romtemperatur. Man kan se oppløsningen gjennom inspeksjonsvinduet, og den skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler.

Instruksjoner for tilberedning og administrering er utførlig beskrevet i pakningsvedlegget, avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring i det enkelte medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen enes med nasjonale myndigheter om innholdet i og formatet av opplæringsmateriell, inkludert kommunikasjonsmidler, distribusjonsmåter og andre aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet har som mål å redusere risikoen for alvorlige infeksjoner.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hver medlemsstat der etanercept markedsføres, har alt helsepersonell som forventes å forskrive etanercept tilgang til/få følgende opplæringsmateriell:

Pasientkort

- Behandling med etanercept kan øke risikoen for infeksjon
- Tegn eller symptomer på denne sikkerhetsrisikoen og når man skal søke hjelp fra helsepersonell
- Kontaktinformasjon til den som forskriver etanercept

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 25 MG – eske med 4 og 12****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte sprøyter

12 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2023/001 4 ferdigfylte sprøyter
EU/1/26/2023/002 12 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING
--

15. BRUKSANVISNING

Fubelv 25 mg

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**INDRE ESKE FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 25 MG (uten blue boks) komponent i
multipakning – 12 eller 4 ferdigfylte sprøyter**

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg
etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til
injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

12 ferdigfylte sprøyter

4 ferdigfylte sprøyter

Komponent i en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG
FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Fubelv 25 mg

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 25 MG (med blue boks) multipakning – 24 (2x12 ferdigfylte sprøyter) eller 8 (2x4 ferdigfylte sprøyter)

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
Multipakning: 24 (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter)
Multipakning: 8 (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2023/008 24 (2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter)

EU/1/26/2023/003 8 (2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fubelv 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT (FERDIGFYLT SPRØYTE 25 MG)

1. LEGEMIDDELETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR FERDIGFYLTE SPRØYTER 50 MG****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg
etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 ferdigfylte sprøyter
12 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2023/004 4 ferdigfylte sprøyter

EU/1/26/2023/005 12 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

Fubelv 50 mg

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT (FERDIGFYLT SPRØYTE 50 MG)

1. LEGEMIDDELETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR FERDIGFYLTE PENNER 50 MG****1. LEGEMIDDELETS NAVN**

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
etanercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 50 mg
etanercept

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

4 ferdigfylte penner

12 ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Se pakningsvedlegget for informasjon om alternativ oppbevaring.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/26/2023/006 4 ferdigfylte penner

EU/1/26/2023/007 12 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fubelv 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT (FERDIGFYLT PENN 50 MG)

1. LEGEMIDDELETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske
etanercept
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg / 1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Fubelv 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte etanercept

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemiddelet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort, som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på, før og under behandling med Fubelv.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddelet er skrevet ut kun til deg eller et barn du har ansvar for. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine eller de som barnet du har ansvaret for, har.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fubelv er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fubelv
3. Hvordan du bruker Fubelv
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fubelv
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Fubelv er og hva det brukes mot

Fubelv inneholder virkestoffet etanercept.

Fubelv er et legemiddel som er laget fra to humane proteiner. Det blokkerer aktiviteten til et annet protein i kroppen som forårsaker betennelse. Legemiddelet virker ved å redusere betennelsen i forbindelse med enkelte sykdommer.

Fubelv kan brukes hos voksne (over 18 år) ved:

- moderat eller alvorlig **revmatoid artritt** (langvarig autoimmun sykdom som hovedsakelig rammer leddene)
- **psoriasisartritt** (en form for leddbetennelse som kan ramme alle ledd i kroppen)
alvorlig **aksial spondylartritt** (en form for kronisk leddbetennelse som hovedsakelig rammer ryggraden og bekkenet (sakroiliakaleddene)) inkludert **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt**, en form for leddbetennelse som rammer ryggraden)
- moderat eller alvorlig **psoriasis** (forhøyede, røde, flassende flekker på huden)

I hvert enkelt tilfelle brukes Fubelv vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For **revmatoid artritt** brukes dette legemiddelet vanligvis i kombinasjon med metotreksat selv om det også kan brukes alene hvis behandling med metotreksat ikke er egnet for deg. Enten det brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat kan Fubelv forsinke skaden på leddene dine forårsaket av revmatoid artritt og øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **psoriasisartritt** der flere ledd er involvert, kan dette Legemiddelet øke evnen din

til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** (slik som hender, håndledd og føtter), kan dette Legemiddelet bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Fubelv forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

- For følgende typer juvenil idiopatisk artritt når behandling med metotreksat ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem:
 - Polyartritt (revmatoid faktor positiv eller negativ) og utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
 - Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger

2. Hva du må vite før du bruker Fubelv

Bruk ikke Fubelv

- dersom du eller barnet ditt er **allergisk overfor etanercept** eller noen av de andre **innholdstoffene i Fubelv** (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Fubelv ikke injiseres og lege kontaktes umiddelbart.
- dersom du eller barnet har, eller har risiko for å utvikle en **alvorlig infeksjon i blodet** som kalles sepsis. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.
- dersom du eller barnet har en **infeksjon av noe slag**. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Fubelv.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som slik tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Fubelv og kontakte legen din umiddelbart.
- **Infeksjoner/operasjon:** Dersom du eller barnet utvikler en ny infeksjon, eller skal gjennomgå en større operasjon, er det mulig legen din vil overvåke behandlingen med dette legemiddelet.
- **Infeksjoner/diabetes:** Informer legen din hvis du eller barnet tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller har diabetes eller andre sykdommer som øker faren for infeksjon.
- **Infeksjoner/overvåking:** Informer legen din hvis du nylig har vært på reise utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt får symptomer på infeksjon, slik som feber, frysninger eller hoste, skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan bestemme at du eller barnet fortsatt skal overvåkes for forekomst av infeksjoner etter at du eller barnet har sluttet å bruke Fubelv.
- **Tuberkulose:** Ettersom det har blitt rapportert om tilfeller med tuberkulose hos pasienter behandlet med Fubelv, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med dette legemiddelet. Dette kan inkludere en grundig sykdomshistorie, røntgenbilder av brystet og en tuberkulintest. Det bør noteres på pasientkortet at disse testene er utført. Det er svært viktig at du informerer legen din hvis du eller barnet noensinne har hatt tuberkulose, eller har vært i nærkontakt med noen som har hatt tuberkulose. Hvis symptomer på tuberkulose (som vedvarende hoste, vekttap, likegyldighet, mild feber), eller andre infeksjoner oppstår under eller etter behandlingen, må du umiddelbart informere legen din.
- **Hepatitt B:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller noensinne har hatt hepatitt B. Legen skal teste for tilstedeværelse av hepatitt B-infeksjon før du eller barnet begynner behandling med dette legemiddelet. Behandling med Fubelv kan føre til reaktivering av hepatitt B hos pasienter som tidligere har blitt smittet med hepatitt B-viruset. Hvis dette

skjer, må du slutte å bruke dette legemiddelet.

- **Hepatitt C:** Informer legen din dersom du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med dette legemiddelet i tilfelle infeksjonen forverres.
- **Forstyrrelser i blodbildet:** Informer legen din umiddelbart dersom du eller barnet har tegn eller symptomer som vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning eller blekhet. Slike symptomer kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Fubelv avbrytes.
- **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informer legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Fubelv er riktig behandling.
- **Kongestiv hjertesvikt:** Fortell legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt (når hjertemuskelen ikke pumper blodet så bra som den skal), da dette legemiddelet må brukes med forsiktighet under slike forhold.
- **Kreft:** Informer legen din hvis du har eller noen gang har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller andre kreftformer før du får dette legemiddelet. Pasienter med alvorlig revmatoid artritt, og som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle lymfom. Barn og voksne som bruker dette legemiddelet kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer. Noen barne- og ungdomspasienter som har fått etanercept eller andre legemidler som virker på samme måte som etanercept, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall. Enkelte pasienter som har fått Fubelv har fått hudkreft. Informer legen din dersom du eller barnet får forandringer i selve utseendet av huden eller får utvekster på huden.
- **Vannkopper:** Informer legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med dette legemiddelet. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
- **Høyt alkoholforbruk:** Bruk ikke dette legemiddelet i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informer legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
- **Wegeners granulomatose:** Dette legemiddelet er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose (en sjelden betennesssykdom). Informer legen din dersom du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
- **Legemidler til behandling av diabetes:** Informer legen din dersom du eller barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet har mindre behov for legemidler til behandling av diabetes under behandling med dette legemiddelet.

Barn og ungdom

- **Vaksiner:** Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Fubelv tas i bruk. Noen vaksiner, blant annet poliovaksine som tas via munnen, skal ikke gis når en bruker dette legemiddelet. Snakk med legen din før du eller barnet får vaksiner.

Fubelv skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

Fubelv skal ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Fubelv

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert sulfasalazin). Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du eller barnet bør **ikke bruke** Fubelv med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Fubelv skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemiddelet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Fubelv under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått dette legemiddelet eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt.

Snakk med lege hvis du ønsker å amme mens du får behandling med Fubelv. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Fubelv under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Fubelv har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fubelv inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Fubelv

Bruk alltid dette legemiddelet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvis du føler at effekten av Fubelv er for sterk eller for svak, bør du snakke med legen din eller apoteket.

Bruk av Fubelv hos voksne

Revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt inkludert Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Den vanlige dosen er 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke som en injeksjon under huden.

Legen din kan imidlertid bestemme en annen doseringshyppighet for injisering av Fubelv.

Plakkpsoriasis

Den vanlige dosen er 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Alternativt kan 50 mg gis to ganger per uke i opptil 12 uker, etterfulgt av 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Basert på din respons på behandlingen vil legen avgjøre hvor lenge du skal bruke Fubelv og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Fubelv ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg om å slutte å ta dette legemiddelet.

Bruk hos barn og ungdom

Dosering og doseringshyppighet for barn og ungdom vil avhenge av kroppsvekt og sykdom. Legen din vil bestemme den korrekte dosen for barnet samt forskrive en passende styrke av etanercept.

Fubelv skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

Andre legemidler med etanercept som har egnede legemiddeformer for barn er tilgjengelig.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er den vanlige dosen 0,4 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose) gitt to ganger per uke eller 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover er den anbefalte dosen 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) og bør gis én gang per uke. Dersom Fubelv ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker, kan legen bestemme at du skal slutte å bruke dette legemiddelet.

Metode og injeksjonsmåte

Fubelv gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Fubelv er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Oppløsningen skal ikke blandes med noe annet legemiddel.

For å hjelpe deg å huske kan det hjelpe å føre dagbok over hvilke dager i uken Fubelv skal brukes.

Dersom du tar for mye av Fubelv

Hvis du har brukt mer Fubelv enn du skal (enten ved å injisere for mye i én dose eller ved å bruke det for ofte), **kontakt lege eller apotek umiddelbart**. Ha alltid med deg emballasjen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Fubelv

Hvis du glemmer en dose, bør du injisere den så snart du husker det med mindre neste planlagte dose er neste dag. Da kan du hoppe over den glemte dosen. Deretter fortsetter du å injisere legemiddelet på de vanlige dagene. Hvis du glemmer dette helt til den dagen neste injeksjon skal gis, må du ikke ta dobbel dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Fubelv

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Ikke injiser mer Fubelv dersom noe av det følgende skjer. **Informér legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt.**

- Svelge- eller pusteproblemer
- Hevelse i ansikt, hals, hender eller føtter
- Nervøsitet eller uro, prikkende fornemmelse, eller plutselig rødhet og/eller varmfølelse
- Alvorlig utslett, kløe eller elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør)

Alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne. Alle symptomene nevnt ovenfor kan være tegn på en allergisk reaksjon mot dette legemiddelet, og du må derfor oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du merker tegn på noen av følgende bivirkninger, kan du eller barnet trenge akutt medisinsk

behandling:

- Tegn på **alvorlige infeksjoner**, slik som høy feber som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår område på huden eller leddene
- Tegn på **forstyrrelser i blodet**, slik som blødninger, blåmerker eller blekhet
- Tegn på **forstyrrelser i nervesystemet**, slik som nummenhetsfølelse, kribling, synsforandringer, smerter i øyet eller følelse av svakhet i en arm eller et ben
- Tegn på **hjertesvikt** eller **forverring av hjertesvikt**, slik som utmattelse eller kortpustethet ved aktivitet, hevelse i anklene, følelse av metthet i hals eller buk, nattlig kortpustethet eller hoste eller blålig farge på negler eller rundt leppene
- Tegn på **kreft**: Kreft kan ramme alle deler av kroppen, også hud og blod, og mulige tegn vil være avhengig av type kreft og hvor kreften er lokalisert. Disse tegnene kan inkludere vekttap, feber, hevelse (med eller uten smerte), vedvarende hoste, klumper eller utvekster på huden
- Tegn på **autoimmune reaksjoner** (at det dannes antistoffer som kan skade normalt vev i kroppen) slik som smerte, kløe, svakhet samt unormal pusting, tenking, følelse eller unormalt syn
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, slik som vektendringer, vedvarende utslett, feber, ledd- eller muskelsmerte eller tretthet
- Tegn på **betennelse i blodkar**, slik som smerte, feber, rød eller varm hud eller kløe

Dette er sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstander (noen av dem kan i sjeldne tilfeller være dødelige). Informer legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt hvis noen av disse tegnene oppstår.

Etanercepts kjente bivirkninger er listet opp nedenfor, inndelt i grupper etter synkende hyppighet:

- **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
Infeksjoner (inkludert forkjølelse, bihulebetennelse, bronkitt, urinveisinfeksjoner og hudinfeksjoner), reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, blåmerker, rødhet, kløe, smerte og hevelse) (disse opptrer ikke så ofte etter den første behandlingsmåned; enkelte pasienter har utviklet en reaksjon på et injeksjonssted som har vært brukt nylig), og hodepine.
- **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
Allergiske reaksjoner, feber, kløe, utslett, dannelse av antistoffer som virker på normalt vev (autoantistoffdannelse).
- **Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**
Alvorlige infeksjoner (inkludert lungebetennelse, dype hudinfeksjoner, leddinfeksjoner, blodforgiftning og forskjellige lokale infeksjoner), forverring av kongestiv hjertesvikt, lavt antall røde og hvite blodceller, lavt antall nøytrofile (en type hvite blodceller), lavt antall blodplater, hudkreft (bortsett fra melanom), lokal hevelse i hud (angioødem), elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør), øyebetennelse, psoriasis (ny eller forverret), betennelse i blodårene som kan påvirke flere organer, økte nivåer av leverenzymmer (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling, er hyppigheten av økte nivåer av leverenzymmer vanlig), magekramper og -smerter, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på tarmproblemer).
- **Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)**
Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert alvorlig, lokal hevelse i hud og hvesing), lymfom (en form for blodkreft), leukemi (kreftform som påvirker blodet og benmargen), melanom (en form for hudkreft), lavt antall blodplater kombinert med lavt antall røde og hvite blodlegemer, forstyrrelser i nervesystemet (med alvorlig muskelsvakhet og tegn og symptomer som minner om multipel sklerose eller betennelse på nervene i øyet eller ryggmargen), tuberkulose, nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerter og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling,

lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt, hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt).

- **Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)**

Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.

- **Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

Merkelcellekarsinom (en form for hudkreft); Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden; kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom); tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever); forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Bivirkningene (og hyppigheten av dem) som er sett hos barn og ungdom, ligner de som er beskrevet ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

5. Hvordan du oppbevarer Fubelv

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte sprøytene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Fubelv kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Fubelv skal kastes dersom det ikke brukes innen fire uker etter at det er tatt ut av kjøleskapet. Det anbefales at du noterer datoen Fubelv ble tatt ut av kjøleskapet og datoen Fubelv skal kastes (ikke mer enn 4 uker fra datoen Fubelv ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i sprøyten. Den skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Fubelv. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, kontakt apoteket for hjelp.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fubelv

- Virkestoffet er etanercept. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 25 mg eller 50 mg etanercept.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Fubelv ser ut og innholdet i pakningen

Fubelv leveres som en ferdigfylt sprøyte som inneholder en klar til opaliserende, fargeløs eller gul injeksjonsvæske.

Fubelv 25 mg er tilgjengelig i pakninger 4, 12 ferdigfylte sprøyter, multipakning som inneholder 2 pakninger med 4 ferdigfylte sprøyter og multipakning som inneholder 2 pakninger med 12 ferdigfylte sprøyter.

Fubelv 50 mg er tilgjengelig i pakninger med 4 eller 12 ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Norge

Biocon Biologics Finland OY

Tel: 0080008250910

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Dette avsnittet er delt inn i følgende underpunkter:

Innledning

- Trinn 1: Forberedelse før injeksjonen
- Trinn 2: Valg av injeksjonssted
- Trinn 3: Injeksjon av Fubelv-oppløsningen
- Trinn 4: Kassering av utstyr

Instruksjonene som følger forklarer hvordan Fubelv skal tilberedes og injiseres. Les denne

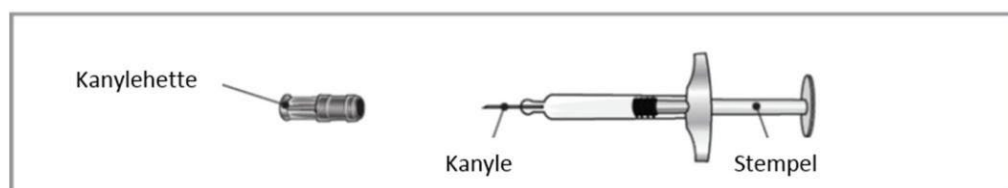
bruksanvisningen nøye før du begynner å bruke Fubelv og hver gang du får påfyll med nye sprøyter. Det kan være det finnes ny informasjon.

- Ikke forsøk å sette en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra lege eller sykepleier i å sette injeksjoner.

Oppløsningen skal ikke blandes med andre legemidler før bruk. Ikke inkludert i pakningen:

- alkoholserviett
- gasbind og plaster
- beholder for skarpe gjenstander

Utstyrskomponenter



Trinn 1: Forberedelse før injeksjonen

Finn en ren, flat og godt belyst overflate og samle alt utstyret du trenger.

1. Ta esken med de ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet og plasser den på en flat arbeidsflate. Ta ut én ferdigfylt sprøyte og plasser den på arbeidsflaten. Ikke rist den ferdigfylte sprøyten med Fubelv. Sett esken med de resterende ferdigfylte sprøyten tilbake i kjøleskapet. Se avsnitt 5 for instruksjoner om hvordan du oppbevarer Fubelv. Hvis du har spørsmål om oppbevaring, kontakt lege, sykepleier eller apotek for ytterligere instruksjoner.
2. Inspiser oppløsningen:
 - Kontroller legemiddelet gjennom sprøyten.
 - Legemiddelet skal være klart til opaliserende, fargeløst til gult, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.
 - Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.
3. La legemiddelet få romtemperatur:

Ta ut én ferdigfylt sprøyte fra esken som oppbevares i kjøleskapet og vent i 15 til 30 minutter for å la oppløsningen nå romtemperatur før du injiserer.

Dette er nødvendig fordi legemiddelet vil da være lettere og mer komfortabelt å injisere.

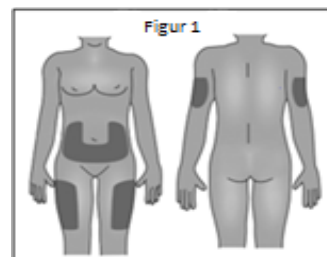
 - Ikke ta av kanylehetten før du er klar til å injisere.
 - Ikke bruk andre varmekilder slik som mikrobølgeovn eller varmt vann, for å varme opp Fubelv-oppløsningen.
4. Samle det øvrige utstyret du vil trenge til injeksjonen. Dette inkluderer en spritserviett og en bomullsdott eller gasbind.
5. Vask hendene med såpe og varmt vann.

Trinn 2: Valg av injeksjonssted

1. De tre anbefalte injeksjonsstedene omfatter: (1) midt på låret foran, (2) magen og (3) ytre del av overarmene (se figur 1). Hvis du injiserer i magen, må du velge et område som er minst 5 cm fra navlen. Hvis du injiserer selv, bør du ikke bruke ytre del av overarmene.
2. Bytt sted mellom hver ny injeksjon. Sørg for at den nye injeksjonen gis minst 3 cm fra gammelt sted. Ikke injiser

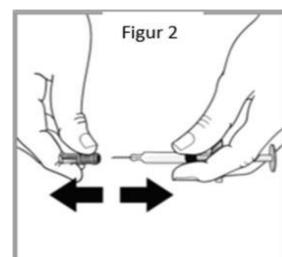
i områder der huden er øm, blåmerket, rød eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker (det kan være nyttig å notere tidligere injeksjonssteder).

3. Hvis du har psoriasis, må du ikke injisere direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde («psoriasis-lesjoner»).



Trinn 3: Injeksjon av Fubelv-oppløsningen

1. Tørk av hudområdet der Fubelv skal injiseres med en spritserviett, bruk en jevn sirkelbevegelse. **IKKE** ta på dette området igjen før injeksjonen er gitt.



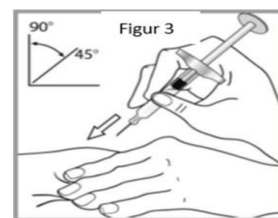
2. Ta opp den ferdigfylte sprøyten fra den flate arbeidsflaten. Fjern kanylehetten ved å trekke den bestemt rett av sprøyten (se figur 2). **Ikke vri eller bøy kanylehetten når du tar den av.**

Det kan føre til skade på kanylen.

Når du fjerner kanylehetten, kan det være en dråpe med væske ytterst på kanylen. Dette er normalt. Ikke ta på kanylen eller la den være nær noen overflater. Ikke ta på eller slå på stempelet. Det kan gjøre at det lekker ut væske.

3. Når det rengjorte hudområdet har tørket, klem og hold det fast med en hånd. Med den andre hånden holdes sprøyten som en blyant.

4. Med en rask, kort bevegelse stikkes kanylen helt inn i huden med en vinkel på mellom 45° og 90° (se figur 3). Med øvelse vil du finne den vinkelen som er mest komfortabel for deg. Vær forsiktig slik at kanylen ikke trykkes for sakte inn i huden, eller med stor kraft.



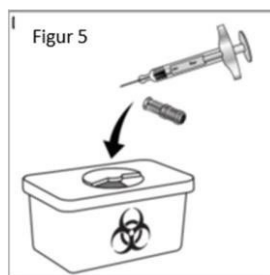
5. Når kanylen er fullstendig innstuckket i huden, skal du slippe huden som du holder i. Hold sprøyten med den ledige hånden for å stabilisere den. Press deretter ned stempelet for å injisere alt legemiddelet med en langsom, jevn hastighet (se figur 4).



6. Når sprøyten er tom, fjernes kanylen fra huden i samme vinkel som ved innsetting. Det kan oppstå en liten blødning på injeksjonsstedet. Du kan presse en bomulldott eller et gasbind over injeksjonsstedet i ca. 10 sekunder. Ikke masser injeksjonsstedet. Om nødvendig kan du dekke injeksjonsstedet med bandasje

Trinn 4: Kassering av utstyr

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Sprøyte og kanyle skal **ALDRI** brukes om igjen. Sett **ALDRI** på hetten igjen på en kanyle. Kast kanylen ⁷⁰ og sprøyten slik legen, sykepleieren eller apoteket har gitt beskjed om (se figur 5).



Hvis du har spørsmål, eller trenger ytterligere informasjon, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Fubelv 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Etanercept

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemiddelet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil også gi deg et pasientkort, som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må være oppmerksom på, før og under behandling med Fubelv.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemiddelet er skrevet ut kun til deg eller et barn du har ansvar for. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine eller de som barnet du har ansvaret for, har.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Fubelv er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Fubelv
3. Hvordan du bruker Fubelv
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Fubelv
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Fubelv er og hva det brukes mot

Fubelv inneholder virkestoffet etanercept.

Fubelv er et legemiddel som er laget fra to humane proteiner. Det blokkerer aktiviteten til et annet protein i kroppen som forårsaker betennelse. Legemiddelet virker ved å redusere betennelsen i forbindelse med enkelte sykdommer.

Fubelv kan brukes hos voksne (over 18 år) ved:

- moderat eller alvorlig **revmatoid artritt** (langvarig autoimmun sykdom som hovedsakelig rammer leddene)
- **psoriasisartritt** (en form for leddbetennelse som kan ramme alle ledd i kroppen)
- alvorlig **aksial spondylartritt** (en form for kronisk leddbetennelse som hovedsakelig rammer ryggraden og bekkenet (sakroiliakaleddene)) inkludert **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt**, en form for leddbetennelse som rammer ryggraden)
- moderat eller alvorlig **psoriasis** (forhøyede, røde, flassende flekker på huden)

I hvert enkelt tilfelle brukes Fubelv vanligvis når andre vanlig brukte behandlinger ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for deg.

For **revmatoid artritt** brukes dette legemiddelet vanligvis i kombinasjon med metotreksat selv om det også kan brukes alene hvis behandling med metotreksat ikke er egnet for deg. Enten det brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat kan Fubelv forsinke skaden på leddene dine forårsaket av revmatoid artritt og øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter. Hos pasienter med **psoriasisartritt** der flere ledd er involvert, kan dette legemiddelet øke evnen din til å utføre normale daglige aktiviteter.

Hos pasienter med **flere symmetriske smertefulle eller hovne ledd** ((slik som hender, håndledd og føtter), kan dette legemiddelet bremse den strukturelle leddskaden som sykdommen har forårsaket.

Fubelv forskrives også for behandling av følgende sykdommer hos barn og ungdom:

- For følgende typer juvenil idiopatisk artritt når behandling med metotreksat ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem:
 - Polyartritt (revmatoid faktor positiv eller negativ) og utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
 - Psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer
- For entesittrelatert artritt hos pasienter fra 12 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, når annen vanlig brukt behandling ikke har virket godt nok eller ikke er egnet for dem
- Alvorlig psoriasis hos pasienter fra 6 års alder og som veier 62,5 kg eller mer, som har hatt utilstrekkelig respons på (eller som ikke kan bruke) lysterapi eller andre systemiske behandlinger

2. Hva du må vite før du bruker Fubelv

Bruk ikke Fubelv

- dersom du eller barnet ditt er **allergisk overfor etanercept** eller noen av de andre **innholdsstoffene i Fubelv** (listet opp i avsnitt 6). Hvis du eller barnet får allergiske reaksjoner som tetthet i brystet, hvesende pust, svimmelhet eller utslett, skal Fubelv ikke injiseres og lege kontaktes umiddelbart.
- dersom du eller barnet har, eller har risiko for å utvikle en **alvorlig infeksjon i blodet** som kalles sepsis. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.
- dersom du eller barnet har en **infeksjon av noe slag**. Hvis du er usikker, ta kontakt med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Fubelv.

- **Allergiske reaksjoner:** Hvis du eller barnet ditt får allergiske reaksjoner som slik. tetthet i brystet, piping i brystet, svimmelhet eller utslett, skal du ikke injisere mer Fubelv kontakte legen din umiddelbart.
- **Infeksjoner/operasjon:** Dersom du eller barnet utvikler en ny infeksjon, eller skal gjennomgå en større operasjon, er det mulig legen din vil overvåke behandlingen med dette legemiddelet.
- **Infeksjoner/diabetes:** In lider av former legen din hvis du eller barnet tidligere har hatt gjentatte infeksjoner eller har diabetes eller andre sykdommer som øker faren for infeksjon.
- **Infeksjoner/overvåking:** Informer legen hvis du nylig har vært på reise utenfor Europa. Dersom du eller barnet ditt får symptomer på infeksjon, lik som. feber, frysninger eller hoste, skal du kontakte legen din umiddelbart. Legen din kan bestemme at du eller barnet fortsatt skal overvåkes for forekomst av infeksjoner etter at du eller barnet har sluttet å bruke Fubelv.
- **Tuberkulose:** Ettersom det har blitt rapportert om tilfeller med tuberkulose hos pasienter behandlet med Fubelv, vil legen din undersøke for tegn og symptomer på tuberkulose før oppstart med dette legemiddelet. Dette kan inkludere en grundig sykdomshistorie, røntgenbilder av brystet og en tuberkulintest. Det bør noteres på Pasientkortet at disse testene er utført. Det er svært viktig at du informerer legen din hvis du eller barnet noensinne har hatt tuberkulose, eller har vært i nærkontakt med noen som har hatt tuberkulose. Hvis symptomer på tuberkulose (som vedvarende hoste, vekttap, likegyldighet, mild feber), eller andre

- infeksjoner oppstår under eller etter behandlingen, må du umiddelbart informere legen din.
- **Hepatitt B:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller noensinne har hatt hepatitt B. Legen skal teste for tilstedeværelse av hepatitt B-infeksjon før du eller barnet begynner behandling med dette legemiddelet. Behandling med Fubelv kan føre til reaktivering av hepatitt B hos pasienter som tidligere har blitt smittet med hepatitt B-viruset. Hvis dette skjer, må du slutte å bruke dette legemiddelet.
 - **Hepatitt C:** Informer legen din dersom du eller barnet har hepatitt C. Legen din kan ønske å overvåke behandlingen med dette legemiddelet i tilfelle infeksjonen forverres.
 - **Forstyrrelser i blodbildet:** Informer legen din umiddelbart dersom du eller barnet har tegn eller symptomer som vedvarende feber, sår hals, blåmerker, blødning eller blekhet. Slike symptomer kan tyde på en potensiell livstruende forstyrrelse i blodbildet som kan kreve at behandlingen med Fubelv avbrytes.
 - **Nervesystemet og øyesykdommer:** Informer legen din dersom du eller barnet har multippel sklerose eller optikusnevritt (betennelse på nervene i øynene) eller transvers myelitt (betennelse i ryggmargen). Legen din vil avgjøre om Fubelv er riktig behandling.
 - **Kongestiv hjertesvikt:** Informer legen din dersom du eller barnet har eller har hatt kongestiv hjertesvikt (når hjertemuskelen ikke pumper blodet så bra som den skal), da dette legemiddelet må brukes med forsiktighet under slike forhold.
 - **Kreft:** Informer legen din hvis du har eller noen gang har hatt lymfom (en form for blodkreft) eller andre kreftformer før du får dette legemiddelet. Pasienter med alvorlig revmatoid artritt, og som har hatt sykdommen i lang tid, kan ha større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle lymfom. Barn og voksne som bruker dette legemiddelet kan ha økt risiko for å utvikle lymfom eller andre kreftformer. Noen barne- og ungdomspasienter som har fått etanercept eller andre legemidler som virker på samme måte som etanercept, har utviklet kreft, inkludert uvanlige kreftformer, som noen ganger har ført til dødsfall. Enkelte pasienter som har fått Fubelv har utviklet hudkreft. Informer legen din dersom du eller barnet utvikler forandringer i selve utseendet av huden eller får utvekster på huden.
 - **Vannkopper:** Informer legen din dersom du eller barnet blir utsatt for smitte av vannkopper under behandling med dette legemiddelet. Legen din vil avgjøre om forebyggende behandling mot vannkopper bør gis.
 - **Høyt alkoholforbruk:** Bruk ikke dette legemiddelet i behandlingen av hepatitt forårsaket av alkoholmisbruk. Informer legen din dersom du eller barn som er i din omsorg har hatt problemer med alkoholmisbruk.
 - **Wegeners granulomatose:** Dette legemiddelet er ikke anbefalt for behandling av Wegeners granulomatose (en sjelden betennelsessykdom). Informer legen din dersom du eller barnet ditt har Wegeners granulomatose.
 - **Legemidler til behandling av diabetes:** Informer legen din dersom du eller barnet har diabetes eller bruker legemidler for å behandle diabetes. Legen din vil avgjøre om du eller barnet behøver mindre antidiabetisk medisin under behandling med dette legemiddelet.

Barn og ungdom

- **Vaksiner:** Om mulig skal barn ha fått alle sine vaksiner før Fubelv tas i bruk. Noen vaksiner, blant annet poliovaksine som tas via munnen, skal ikke gis når en bruker dette legemiddelet. Snakk med legen din før du eller barnet får vaksiner.

Fubelv skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg.

Fubelv skal ikke brukes hos barn med polyartritt eller utvidet oligoartritt som er yngre enn 2 år, eller hos barn med entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt som er yngre enn 12 år, eller hos barn med psoriasis som er yngre enn 6 år.

Andre legemidler og Fubelv

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ~~Alt~~ bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (inkludert sulfasalazin). Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Du eller barnet bør **ikke bruke** Fubelv med legemidler som inneholder virkestoffene anakinra eller abatacept.

Graviditet og amming

Fubelv skal kun brukes hos gravide kvinner dersom det er helt nødvendig. Snakk med lege før du tar dette legemiddelet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du brukte Fubelv under graviditeten, kan spedbarnet ditt ha større risiko for å få en infeksjon. I tillegg viste én studie at det var flere misdannelser når moren hadde fått etanercept under graviditeten sammenlignet med mødre som ikke hadde fått dette legemiddelet eller andre lignende legemidler (TNF-antagonister). Det var ikke noe spesielt mønster i typene av misdannelser som ble rapportert. En annen studie fant ingen økt risiko for misdannelser etter at mor hadde fått etanercept under graviditeten. Legen vil hjelpe deg å bestemme om fordelene av behandlingen oppveier mulig risiko for barnet ditt.

Snakk med lege hvis du ønsker å amme mens du får behandling med Fubelv. Det er viktig at du forteller spedbarnets leger og annet helsepersonell om bruken av Fubelv under graviditet og amming før spedbarnet ditt får noen vaksiner.

Kjøring og bruk av maskiner

Fubelv har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fubelv inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per dose og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Fubelv

Bruk alltid dette legemiddelet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvis du føler at effekten av Fubelv er for sterk eller for svak, bør du snakke med legen din eller apoteket.

Bruk av Fubelv hos voksne

Revmatoid artritt, psoriasisartritt og aksial spondyloartritt inkludert Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)

Den vanlige dosen er 25 mg gitt to ganger per uke eller 50 mg gitt én gang per uke som en injeksjon under huden.

Legen din kan imidlertid bestemme en annen doseringshyppighet for injisering av Fubelv.

Plakkpsoriasis

Den vanlige dosen er 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Alternativt kan 50 mg gis to ganger per uke i opptil 12 uker, etterfulgt av 25 mg to ganger per uke eller 50 mg én gang per uke.

Basert på din respons på behandlingen vil legen avgjøre hvor lenge du skal bruke Fubelv og hvorvidt gjentatt behandling er nødvendig. Dersom Fubelv ikke bedrer tilstanden din innen 12 uker, kan det være at legen ber deg om å slutte å ta dette legemiddelet.

Bruk hos barn og ungdom

Dosering og doseringshyppighet for barn og ungdom vil avhenge av kroppsvekt og sykdom. Legen din vil bestemme den korrekte dosen for barnet samt forskrive en passende styrke av etanercept.

Fubelv skal ikke brukes hos barn og ungdom som veier mindre enn 62,5 kg. Andre legemidler med etanercept som har egnede legemiddeformer for barn er tilgjengelig.

Ved polyartritt eller utvidet oligoartritt hos pasienter fra 2 års alder, eller entesittrelatert artritt eller psoriasisartritt hos pasienter fra 12 års alder, er den vanlige dosen 0,4 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 25 mg per dose) gitt to ganger per uke eller 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) gitt én gang per uke.

Ved psoriasis hos barn fra 6 år og oppover er den anbefalte dosen 0,8 mg etanercept per kg kroppsvekt (opp til maksimalt 50 mg per dose) og bør gis én gang per uke. Dersom Fubelv ikke har effekt på barnets tilstand etter 12 uker, kan legen bestemme at du skal slutte å bruke dette legemiddelet.

Metode og injeksjonsmåte

Fubelv gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Detaljerte instruksjoner for tilberedning og injisering av Fubelv er gitt i avsnitt 7 «Bruksanvisning».

Oppløsningen skal ikke blandes med noe annet legemiddel.

For å hjelpe deg å huske kan det hjelpe å føre dagbok over hvilke dager i uken Fubelv skal brukes.

Dersom du tar for mye av Fubelv

Hvis du har brukt mer Fubelv enn du skal (enten ved å injisere for mye i én dose eller ved å bruke det for ofte), **kontakt lege eller apotek umiddelbart**. Ha alltid med deg emballasjen, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Fubelv

Hvis du glemmer en dose, bør du injisere den så snart du husker det med mindre neste planlagte dose er neste dag. Da kan du hoppe over den glemte dosen. Deretter fortsetter du å injisere medisinen på de vanlige dagene. Hvis du glemmer dette helt til den dagen neste injeksjon skal gis, må du ikke ta en dobbelt dose (to doser på samme dag) som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Fubelv

Symptomene dine kan vende tilbake dersom du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemiddelet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemiddelet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Allergiske reaksjoner

Ikke injiser mer Fubelv dersom noe av det følgende skjer. **Informér legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt.**

- Svelge- eller pusteproblemer

- Hevelse i ansikt, hals, hender eller føtter
- Nervøsitet eller uro, prikkende fornemmelse, eller plutselig rødhet og/eller varmekfølelse
- Alvorlig utslett, kløe eller elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør)

Alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne. Alle symptomene nevnt ovenfor kan være tegn på en allergisk reaksjon mot dette Legemiddelet, og du må derfor oppsøke lege umiddelbart.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du merker tegn på noen av følgende bivirkninger, kan du eller barnet trenge akutt medisinsk behandling:

- Tegn på **alvorlige infeksjoner**, slik som høy feber som kan være ledsaget av hoste, kortpustethet, frysninger, svakhet eller et varmt, rødt, smertefullt, sår område på huden eller leddene
- Tegn på **forstyrrelser i blodet**, slik som blødninger, blåmerker eller blekhet
- Tegn på **forstyrrelser i nervesystemet**, slik som nummenhetsfølelse, kribling, synsforandringer, smerter i øyet eller følelse av svakhet i en arm eller et ben
- Tegn på **hjertesvikt** eller **forverring av hjertesvikt**, slik som utmattelse eller kortpustethet ved aktivitet, hevelse i anklene, følelse av metthet i hals eller buk, nattlig kortpustethet eller hoste eller blålig farge på negler eller rundt leppene
- Tegn på **kreft**: Kreft kan ramme alle deler av kroppen, også hud og blod, og mulige tegn vil være avhengig av type kreft og hvor kreften er lokalisert. Disse tegnene kan inkludere vekttap, feber, hevelse (med eller uten smerte), vedvarende hoste, klumper eller utvekster på huden
- Tegn på **autoimmune reaksjoner** (at det dannes antistoffer som kan skade normalt vev i kroppen) slik som smerte, kløe, svakhet samt unormal pusting, tenking, følelse eller unormalt syn
- Tegn på lupus eller lupuslignende syndrom, slik som vektendringer, vedvarende utslett, feber, ledd- eller muskelsmerte eller tretthet
- Tegn på **betennelse i blodkar**, slik som smerte, feber, rød eller varm hud eller kløe

Dette er sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger, men det er alvorlige tilstander (noen av dem kan i sjeldne tilfeller være dødelige). Informer legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt hvis noen av disse tegnene oppstår.

Etanercepts kjente bivirkninger er listet opp nedenfor, inndelt i grupper etter synkende hyppighet:

- **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):
Infeksjoner (inkludert forkjølelse, bihulebetennelse, bronkitt, urinveisinfeksjoner og hudinfeksjoner), reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødninger, blåmerker, rødhet, kløe, smerte og hevelse) (disse opptrer ikke så ofte etter den første behandlingsmåned; enkelte pasienter har utviklet en reaksjon på et injeksjonssted som har vært brukt nylig), og hodepine.
- **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):
Allergiske reaksjoner, feber, kløe, utslett, dannelse av antistoffer som virker på normalt vev (autoantistoffdannelse).
- **Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):
Alvorlige infeksjoner (inkludert lungebetennelse, dype hudinfeksjoner, leddinfeksjoner, blodforgiftning og forskjellige lokale infeksjoner), forverring av kongestiv hjertesvikt, lavt antall røde og hvite blodceller, lavt antall nøytrofile (en type hvite blodceller), lavt antall blodplater, hudkreft (bortsett fra melanom), lokal hevelse i hud (angioødem), elveblest (røde eller bleke forhøyede hudområder som ofte klør), øyebetennelse, psoriasis (ny eller forverret), betennelse i blodårene som kan påvirke flere organer, økte nivåer av leverenzymmer (hos pasienter som samtidig får metotreksatbehandling, er hyppigheten av økte

nivåer av leverenzymmer vanlig), magekramper og -smerter, diaré, vekttap eller blod i avføringen (tegn på tarmproblemer).

- **Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):
Alvorlige allergiske reaksjoner (inkludert alvorlig, lokal hevelse i hud og hvesing), lymfom (en form for blodkreft), leukemi (kreftform som påvirker blodet og benmargen), melanom (en form for hudkreft), lavt antall blodplater kombinert med lavt antall røde og hvite blodlegemer, forstyrrelser i nervesystemet (med alvorlig muskelsvakhet og tegn og symptomer som minner om multippel sklerose eller betennelse på nervene i øyet eller ryggmargen), tuberkulose, nytt utbrudd av kongestiv hjertesvikt, kramper, lupus eller lupuslignende syndrom (symptomer kan være vedvarende utslett, feber, leddsmerter og tretthet), hudutslett som kan føre til alvorlig blemmedannelse og hudavskalling, lichenoid reaksjoner (kløende, rødlig hudutslett og/eller trådlignende, gråhvite linjer på slimhinner), leverbetennelse forårsaket av kroppens eget immunsystem (autoimmun hepatitt, hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten mindre vanlig), immunsykdom som kan påvirke lunger, hud og lymfeknuter (sarkoidose), betennelse eller arrdannelse på lungene (hos pasienter som også får metotreksatbehandling, er hyppigheten av betennelse eller arrdannelse på lungene mindre vanlig), skade på de små filterne i nyrene, som fører til nedsatt nyrefunksjon (glomerulonefritt).
- **Svært sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):
Svikt i produksjonen av blodlegemer i benmargen.
- **Ikke kjent** (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):
Merkelcellekarsinom (en form for hudkreft); Kaposi sarkom, en sjelden krefttype relatert til infeksjon med humant herpes virus 8. Kaposi sarkom opptrer som oftest som lilla lesjoner i huden; kraftig aktivering av de hvite blodcellene som er forbundet med betennelse (makrofag aktiveringssyndrom); tilbakefall av hepatitt B (en infeksjon i lever); forverring av en tilstand som kalles dermatomyositt (betennelse og svakhet i muskler med samtidig hudutslett).

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Bivirkningene (og hyppigheten av dem) som er sett hos barn og ungdom, ligner de som er beskrevet ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger, bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

5. Hvordan du oppbevarer Fubelv

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og den ferdigfylte pennen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar de ferdigfylte pennene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at en ferdigfylt penn er tatt ut fra kjøleskapet skal du **vente i omtrent 30 minutter for å la Fubelv-oppløsningen i den ferdigfylte pennen nå romtemperatur**. Ikke varm opp Fubelv på annen måte. Brukes umiddelbart.

Fubelv kan oppbevares utenfor kjøleskap ved temperaturer på opptil maksimalt 25 °C i en

enkeltperiode på opptil fire uker, og deretter skal det ikke avkjøles igjen. Fubelv skal kasseres dersom det ikke brukes innen fire uker etter at det er tatt ut av kjøleskapet. Det anbefales at du noterer datoen Fubelv ble tatt ut av kjøleskapet og datoen Fubelv skal kasseres (ikke mer enn 4 uker fra datoen Fubelv ble tatt ut av kjøleskapet).

Inspiser oppløsningen i pennen. Den skal være klar til opaliserende, fargeløs til gul, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler. Dette er normalt utseende for Fubelv. Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede. Hvis du er bekymret for hvordan oppløsningen ser ut, kontakt apoteket for hjelp.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Fubelv

- Virkestoffet er etanercept. Hver ferdigfylt penn inneholder 50 mg etanercept.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, glysin, sukrose, natriumklorid og vann til injeksjonsvæske.

Hvordan Fubelv ser ut og innholdet i pakningen

Fubelv leveres som en ferdigfylt penn som inneholder en klar til opaliserende, fargeløs eller gul injeksjonsvæske.

Fubelv er tilgjengelig i pakninger med 4 eller 12 ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biocon Biologics Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
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

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biocon Biologics Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biocon Biologics Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Detaljert informasjon om dette Legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

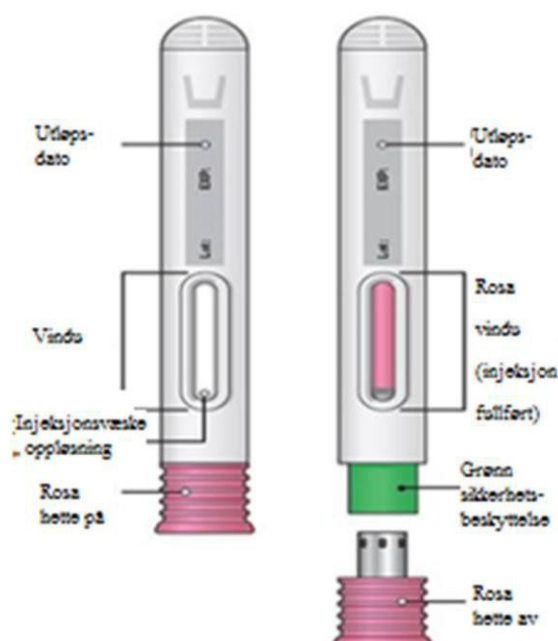
Les denne bruksanvisningen nøye før du begynner å bruke Fubelv og hver gang du får påfyll med nye penner. Det kan være det finnes ny informasjon.

- Ikke forsøk å sette en injeksjon med mindre du har fått opplæring fra lege eller sykepleier i å sette injeksjoner.

Ikke inkludert i pakningen:

- spritserviett
- gasbind og plaster
- beholder for skarpe gjenstander

Utstyrskomponenter



A. Forberedelser før injeksjonen

Finn en ren, flat og godt belyst overflate og samle alt utstyret du trenger.

1. Ta esken med de ferdigfylte Fubelv-pennene ut av kjøleskapet og plasser den på en flat arbeidsflate. Ta ut én ferdigfylt penn og plasser den på arbeidsflaten. Ikke rist den ferdigfylte pennen med Fubelv. Sett esken med de resterende ferdigfylte pennene tilbake i kjøleskapet. Aldri sett hetten på pennen igjen.

Se avsnitt 5 for instruksjoner om hvordan du oppbevarer Fubelv. Hvis du har spørsmål om oppbevaring, kontakt lege, sykepleier eller apotek for ytterligere instruksjoner.

- Bruk ikke de ferdigfylte pennene etter utløpsdatoen.
- Bruk ikke de ferdigfylte pennene hvis du har mistet dem på en hard overflate (komponenter på innsiden av de ferdigfylte pennen kan være ødelagt).
- Bruk ikke de ferdigfylte pennene hvis kanylehetten mangler eller ikke er tilstrekkelig festet.

2. Inspiser oppløsningen:

Kontroller Legemiddelet gjennom inspeksjonsvinduet.

- Legemiddelet skal være klart til opaliserende, fargeløst til gult, og kan inneholde små hvite eller nesten gjennomsiktige proteinpartikler.
- Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget, uklar eller hvis andre partikler enn de som er beskrevet over, er til stede.

3. La preparatet få romtemperatur:

Ta ut én ferdigfylt penn fra esken som oppbevares i kjøleskapet og vent i minst 30 minutter slik at oppløsningen kan nå romtemperatur før du injiserer.

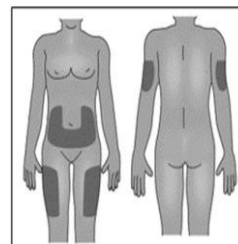
Legemiddelet vil da være lettere og mer komfortabelt å injisere.

- Ikke ta av kanylehetten før du er klar til å injisere.
- Ikke bruk andre varmekilder, som f.eks. mikrobølgeovn eller varmt vann, for å varme opp Fubelv-oppløsningen.

4. Valg av injeksjonssted:

Den ferdigfylte pennen skal brukes til subkutan injeksjon.

Fubelv skal injiseres i låret, magen eller øvre del av overarmene (se bilde på høyre side). Bytt injeksjonssted mellom hver injeksjon.



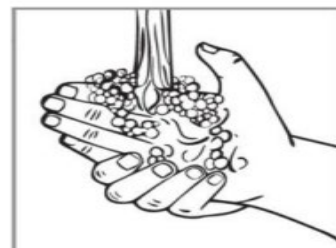
Hvis du injiserer i magen, må du velge et område som er minst 5 cm fra navlen.

- Ikke injiser i hudområder med rød, hard, blåmerket og øm hud.
- Ikke injiser i arr og strekkmerker.
- Hvis du har psoriasis, må du ikke injisere direkte i et opphovnet, tykt, rødt eller flassende hudområde, eller psoriasis-lesjoner.

B. Injeksjon av Fubelv

Trinn 1

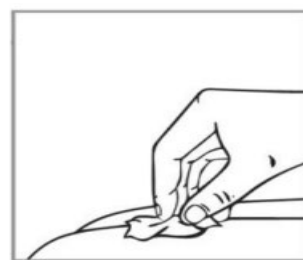
Vask hendene med såpe og vann.



Trinn 2:

Tørk av hudområdet på injeksjonsstedet med en spritserviett. Se punkt 4 «Valg av injeksjonssted» for veiledning i å velge injeksjonssted.

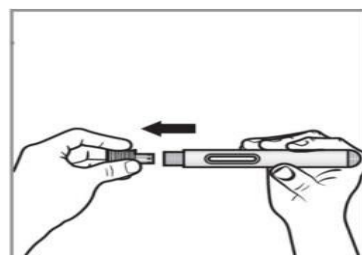
- Ikke berør dette området igjen før du har utført injeksjonen.



Trinn 3:

Trekk kanylehetten rett av og kast den i beholderen for skarpe gjenstander.

- Ikke vri eller bøy kanylehetten når du tar den av. Det kan føre til skade på kanylen.
- Aldri sett kanylehetten på pennen igjen etter at du har tatt den av første gang.



Trinn4:

Strek huden forsiktig ved det rengjorte injeksjonsstedet.

Hold den ferdigfylte pennen i en rett vinkel (omtrent 90 grader) mot huden.

- Ikke klyp huden.
- Ved å strekke ut huden, skapes en fast overflate.

Trinn5:

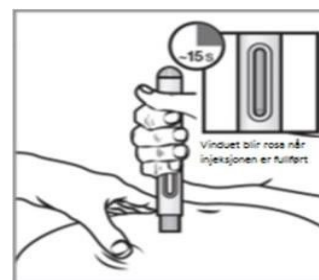
Trykk den ferdigfylte pennen bestemt ned mot huden for å starte injeksjonen. Du vil høre et klikk når injeksjonen starter. Fortsett å holde den ferdigfylte pennen bestemt mot huden. Du vil høre enda et klikk.



Trinn 6:

Etter det andre klikket teller du langsomt til 15 for å forsikre deg om at injeksjonen er fullført.

- Ikke slipp trykket mot injeksjonsstedet før injeksjonen er fullført.
- Ikke flytt den ferdigfylte pennen i løpet av injeksjonen.



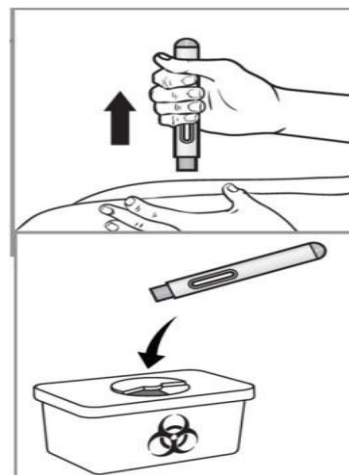
Trinn 7:

Ta den tomme pennen bort fra huden.

En kanylebeskytter vil dekke kanylen fullstendig.

Kontroller at det rosa stampelet vises i inspeksjonsvinduet.

Dette bekrefter at hele dosen har blitt injisert.



Kassering:

Kast pennen i en godkjent beholder for skarpe gjenstander.

Snakk med lege eller sykepleier for å få informasjon om

hvordan man skal kaste en beholder for skarpe gjenstander.

Beholdere for skarpe gjenstander fås på ditt lokale apotek.

- Ikke kast beholderen for skarpe gjenstander i vanlig husholdningsavfall.
- Skal ikke resirkuleres.
- Beholderen skal oppbevares utilgjengelig for barn

C. Reaksjoner på injeksjonsstedet

Press et gasbind over injeksjonsstedet hvis det blør.

- Ikke masser injeksjonsstedet.

Om nødvendig kan du dekke injeksjonsstedet med et plaster.

Hvis du har spørsmål, eller trenger ytterligere informasjon, ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek.